

Het effect van alcohol-, drugs- en geneesmiddelengebruik op het letselrisico van automobilisten

M.P.M. Mathijssen, drs. M.J. Koornstra & dr. J.J.F. Commandeur

R-2002-14

Het effect van alcohol-, drugs- en geneesmiddelengebruik op het letselrisico van automobilisten

Een haalbaarheidsstudie in 2000-2001 in het politiedistrict Tilburg

Documentbeschrijving

Rapportnummer:	R-2002-14
Titel:	Het effect van alcohol-, drugs- en geneesmiddelengebruik op het letselrisico van automobilisten
Ondertitel:	Een haalbaarheidsstudie in 2000-2001 in het politiedistrict Tilburg
Auteur(s):	M.P.M. Mathijssen, drs. M.J. Koornstra & dr. J.J.F. Commandeur
Onderzoeksthema:	Weggebruikers: de relatie tussen gedrag, omgeving en ongevallen
Themaleider:	Drs. I.N.L.G. van Schagen
Projectnummer SWOV:	31.270
Subsidienummer:	67230
Subsidiegever:	Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door een financiële bijdrage van het Ministerie van Volkshuisvesting, Welzijn en Sport (objectnummer 1097194).
Trefwoord(en):	Drunkennes, drugs, medication, driver, injury, accident, detection, urine, blood, Netherlands.
Projectinhoud:	<p>In het kader van het Europese onderzoeksproject IMMORTAL zal de SWOV onder andere de ongevalsrisico's als gevolg van het gebruik van alcohol, drugs en psychoactieve geneesmiddelen vaststellen. Voorafgaand aan de uitvoering van dit onderzoek heeft de SWOV een haalbaarheidsonderzoek op kleinere schaal uitgevoerd om inzicht te krijgen in de mogelijkheden en beperkingen van dergelijk onderzoek. Dit rapport doet verslag van dit haalbaarheidsonderzoek.</p> <p>In het rapport wordt aandacht besteed aan de omvang en eventuele selectiviteit van de non-respons in onderzoeks- en controlegroep. Daarnaast zijn eerste indicaties verkregen van (ontwikkelingen in) ongevalsrisico's die verbonden zijn aan het gebruik van alcohol, drugs en psychoactieve geneesmiddelen.</p>
Aantal pagina's:	30 + 23
Prijs:	€ 11,25
Uitgave:	SWOV, Leidschendam, 2002

Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid SWOV
Postbus 1090
2260 BB Leidschendam
Telefoon 070-317 33 33
Telefax 070-320 12 61

Samenvatting

Dit rapport doet verslag van een onderzoek naar de mogelijkheden om de risico's vast te stellen die verbonden zijn aan het gebruik van alcohol, drugs en psychoactieve geneesmiddelen door autobestuurders. Het onderzoek is in de periode mei 2000-augustus 2001 uitgevoerd door de SWOV, in samenwerking met de Universiteit van Utrecht, de politie van het district Tilburg en het Tilburgse St. Elisabeth Ziekenhuis. Het was de voorloper van een grootschaliger internationaal onderzoek in opdracht van de Europese Commissie. Dit Europese onderzoeksproject, dat in januari 2002 van start is gegaan, heet IMMORTAL, een acroniem voor Impaired Motorists, Methods Of Roadside Testing and Assessment for Licensing.

De gekozen onderzoeksmethode is die van een zogenaamde case-control-studie, waarbij het gebruik van psychoactieve stoffen door (ernstig) gewonde bestuurders is vergeleken met het gebruik door willekeurige bestuurders. Met een logistisch regressiemodel zijn 'odds ratio's' berekend die de relatieve risico's van het gebruik van verschillende stoffen aangeven. De stoffen die in het onderzoek waren betrokken, zijn: alcohol, opiaten (codeïne, morfine en heroïne), methadon, benzodiazepines, tricyclische antidepressiva, barbituraten, cannabis, cocaïne, amfetamine en ecstasy. Voor de opsporing van deze stoffen zijn urine- of bloedmonsters geanalyseerd.

De medewerking van gewonde en niet-gewonde autobestuurders aan het onderzoek was op vrijwillige basis. Non-response kan daarbij ernstig vertekende onderzoeksresultaten opleveren, met name als de non-responsgroep selectief is ten aanzien van het middelengebruik en ook substantieel van omvang is.

De groep gewonde bestuurders omvatte 112 personen; de nabestaanden van twee overleden bestuurders gaven geen toestemming deze bestuurders in het onderzoek te betrekken. Een zo geringe non-respons heeft geen groot effect op de betrouwbaarheid van de berekende 'odds ratio's'.

Voor de controlegroep zijn 1029 proefpersonen benaderd. Van 20,7% van hen kon geen urine- of bloedmonster worden verkregen. Voor deze non-responsgroep (van substantiële omvang) is onderzocht, of er aanwijzingen waren voor selectiviteit met betrekking tot middelengebruik. Onder hen bleken vrouwen van 25 t/m 34 jaar enigszins oververtegenwoordigd en mannen en vrouwen van 50 jaar en ouder enigszins ondervertegenwoordigd. Qua alcoholgebruik en zelfgerapporteerd drugs- en geneesmiddelengebruik week de non-responsgroep niet significant af van de responsgroep.

Deze gegevens vormen geen aanleiding om te vermoeden, dat de non-responsgroep selectief zou zijn ten aanzien van het gebruik van alcohol en drugs. Gebruikers van psychoactieve geneesmiddelen waren in de non-responsgroep waarschijnlijk licht ondervertegenwoordigd, waardoor de 'odds ratios' voor deze geneesmiddelen een lichte onderschatting van de werkelijke relatieve risico's representeren.

Een andere bron van mogelijke vertekening zijn verschillende verdelingen van onderzoeks- en controlegroep over urine- en bloedmonsters. In de

onderzoeksgroep bestond 39,1% van de monsters uit urine en 60,9% uit bloed. In de controlegroep bestond 84,8% uit urine en slechts 15,2% uit bloed. Met name cannabis is in urine over een veel langere periode na het feitelijke gebruik detecteerbaar dan in bloed. Doordat in de controlegroep een veel groter deel van de monsters uit urine bestond dan in de onderzoeksgroep, kan een onderschatting van het relatieve risico van cannabisgebruik ontstaan. Maar in de praktijk was dat waarschijnlijk niet het geval: van de urinemonsters bleek 6,3% positief voor cannabis, van de bloedmonsters 7,3%.

De conclusie uit het haalbaarheidsonderzoek is, dat de gehanteerde onderzoeksmethode een betrouwbaar beeld kan opleveren van de letselrisico's als gevolg van het gebruik van alcohol, drugs en psychoactieve geneesmiddelen.

In het haalbaarheidsonderzoek kon (nog) geen significante risicoverhoging worden vastgesteld voor bestuurders die alléén cannabis, ecstasy en/of amfetamine, cocaïne, opiaten, tricyclische antidepressiva of een betrekkelijk geringe hoeveelheid alcohol (bloedalcoholgehalte tussen 0,2 en 0,5 promille) hadden gebruikt.

Significante risicoverhogingen konden wel al worden vastgesteld voor benzodiazepines, combinaties van verschillende drugs, en alcohol boven de wettelijke limiet van 0,5 promille. Maar verreweg de grootste risicoverhoging leverde het gecombineerde gebruik van (veel) alcohol en drugs op.

Summary

The effect of drink- and drug-driving on the injury risk of car drivers; A feasibility study in 2000-2001 in the Tilburg police district

This report gives an account of a study into the feasibility of determining the risks of the use of alcohol, drugs, and psychoactive medicines by motorists. The study was carried out by SWOV in the period May 2000 to August 2001, in cooperation with the University of Utrecht, the Tilburg police district, and the St. Elisabeth Hospital in Tilburg. The feasibility study preceded a large-scale international research project commissioned by the European Commission. This European project, that started in January 2002, is called IMMORTAL, an acronym for Impaired Motorists, Methods Of Roadside Testing and Assessment for Licensing.

The chosen research method was that of a so-called case-control study. In this, the use of psychoactive substances by (seriously) injured drivers is compared with the use by a random sample of drivers. Using a logistic regression model, the 'odds ratios' that indicate the relative risks of the use of various substances were measured. The substances involved in the study were: alcohol, opiates (codeine, morphine, and heroin), methadone, benzodiazepines, tricyclic anti-depressants, barbiturates, cannabis, cocaine, amphetamine, and ecstasy. Urine or blood specimens were used to detect these substances.

The participation in this study of injured and non-injured car drivers was voluntary. Non-response can produce serious bias, especially if the non-response group is selective for substance use, and is considerable in size. The group of injured drivers contained 112 people; the next of kin of two killed drivers did not give their permission to include them in the study. Such a small non-response does not result in serious bias of the relative injury risk.

Of the 1,029 subjects who were approached for the control group, 20.7% could or would not provide a urine or blood sample. For this non-response group (that was quite large) it was examined whether there were indications of selectivity regarding the substance use. Among these subjects, women of 25-34 years old were slightly over-represented, and men and women of 50 years and older were slightly under-represented. As for alcohol use and self-reported drug and medicine use, the non-response group did not deviate significantly from the response group. These facts are no reason for suspecting that the non-response group is selective, as far as alcohol and drug use is concerned. Users of psychoactive medicines are probably slightly under-represented in the non-response group. This leads to the 'odds ratios' for these medicines representing a slight under-estimation of the real relative risks.

Another source of possible bias are the different distributions of research and control groups in the urine and blood specimens. In the research group, 39.1% of the specimens were urine and 60.9% were blood. In the control group, 84.8% of the specimens were urine and only 15.2% were blood. Especially cannabis is, after actual use, much longer detectable in urine than in blood. Because of a much larger share of urine specimens in the

control group when compared to the case group, an under-estimation of the relative risk of cannabis use can arise. In practice, however, this was probably not the case: 6.3% of the urine specimens were positive for cannabis, and 7.3% of the blood specimens.

The conclusion of the feasibility study is that the research method used can provide a reliable picture of the relative injury risks associated with the use of alcohol, drugs, and psychoactive medicines.

The feasibility study determined no significant risk enlargement (yet) for single-use of cannabis, ecstasy and/or amphetamine, cocaine, opiates, tricyclic antidepressants, or a relatively small quantity of alcohol (BAC of 20-50 mg/100 ml).

Significant risk enlargements could be established for benzodiazepines, combinations of different drugs, and a BAC > 50 mg/100 ml).

By far the highest relative risk, however, was found in the combined use of (a lot of) alcohol and drugs.

Inhoud

1.	Inleiding	9
2.	Onderzoeksmethode bij het haalbaarheidsonderzoek	10
2.1.	Samenwerkingsverband	10
2.2.	De onderzoeksgroep	10
2.3.	De controlegroep	11
2.4.	Procedure bij het trekken van de controlesteekproef	12
2.5.	Omvang en representativiteit van de controlesteekproef	12
3.	Analyse van de urine- en bloedmonsters	14
3.1.	Urineanalyse	14
3.2.	Bloedanalyse	14
3.3.	Verdeling van urine- en bloedmonsters over onderzoeks- en controlegroep	15
4.	Statistische data-analyse	16
5.	Het gebruik van psychoactieve stoffen in het verkeer	18
5.1.	Ontwikkeling van het alcoholgebruik	18
5.2.	Ontwikkeling van het gebruik van drugs en psychoactieve geneesmiddelen	19
6.	Ongevalsrisico's als gevolg van alcoholgebruik	21
7.	Ongevalsrisico's als gevolg van drugs- en geneesmiddelen-gebruik	23
7.1.	Bestaand onderzoek	23
7.2.	Eerste resultaten van het onderzoek in het politiedistrict Tilburg	24
8.	Discussie en conclusies	27
	Literatuur	29
	Bijlagen 1 t/m 5	31
Bijlage 1	Enquêteformulier psychoactieve stoffen district Tilburg	33
Bijlage 2	Screening en confirmatie van urinemonsters door de ZAMB	37
Bijlage 3	Screening en confirmatie van bloedmonsters door het NFI	39
Bijlage 4	Methodologische beschouwing 'odds ratio'-analyse	43
Bijlage 5	Aangetroffen combinaties van stoffen in gewonde resp. niet-gewonde bestuurders	53

1. Inleiding

In juni 1999 heeft een speciaal opgericht internationaal onderzoeksconsortium bij de Europese Commissie een voorstel voor een onderzoeksprogramma ingediend, gericht op het vaststellen van ongevalsrisico's als gevolg van diverse vormen van chronische en acute prestatievermindering bij bestuurders. De oorzaken van verminderde rijvaardigheid waarnaar onderzoek wordt gedaan, zijn: ouderdom, geestelijke of lichamelijke ziekte, verminderd waarnemingsvermogen, vermoeidheid en het gebruik van alcohol, drugs en psychoactieve geneesmiddelen. Daarnaast is het de bedoeling criteria voor de rijvaardigheid te ontwikkelen, die enerzijds bij het politietoezicht op straat en anderzijds bij het uitgeven of intrekken van rijvaardigheidsbewijzen kunnen worden gebruikt. Tot slot zullen ook beleidsaanbevelingen worden opgesteld, onder andere op grond van kosten-batenanalyses. De naam van het onderzoeksprogramma is IMMORTAL, een acroniem voor Impaired Motorists, Methods Of Roadside Testing and Assessment for Licensing.

Het IMMORTAL-project is een grootscheeps onderzoeksprogramma, dat wordt uitgevoerd door onderzoeksinstituten in het Verenigd Koninkrijk, Nederland, Oostenrijk, Denemarken, Noorwegen, Spanje en Tsjechië. Het project is per 1 januari 2002 van start gegaan en zal in 2004 worden afgesloten.

De Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Verkeersveiligheid SWOV is partner in het project, dat wordt geleid door de Universiteit van Leeds. Eén van de taken van de SWOV is het bepalen van de gevolgen voor de ongevalskans van het gebruik van alcohol, drugs en psychoactieve geneesmiddelen. Deze taak wordt uitgevoerd in samenwerking met onderzoeksinstituten in het Verenigd Koninkrijk, Noorwegen en Denemarken. Voorafgaand aan de uitvoering van het onderzoek wilde de SWOV een haalbaarheidsonderzoek op kleinere schaal uitvoeren om inzicht te krijgen in de mogelijkheden en beperkingen van dergelijk onderzoek. Met name de omvang en eventuele selectiviteit van de non-respons in onderzoeks- en controlegroep zou daarbij de nodige aandacht moeten krijgen. Daarnaast zou het haalbaarheidsonderzoek een eerste indicatie kunnen opleveren van de ongevalsrisico's die verbonden zijn aan het gebruik van alcohol, drugs en psychoactieve geneesmiddelen, al dan niet in combinatie met elkaar gebruikt. En tot slot zou het onderzoek indicaties kunnen opleveren over ontwikkelingen in het gebruik van met name drugs en geneesmiddelen in het Nederlandse (snel)verkeer.

Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de SWOV opdracht verleend voor het uitvoeren van dit haalbaarheidsonderzoek, dat overigens medegefinancierd is door het Ministerie van Verkeer en Waterstaat.

2. Onderzoeksmethode bij het haalbaarheidsonderzoek

De methode die is gebruikt voor het bepalen van de relatieve ongevalsrisico's, is die van een case-control-studie. De verdeling van de meestgebruikte psychoactieve stoffen in een populatie gewonde bestuurders wordt vergeleken met de verdeling in een representatieve steekproef van de populatie bestuurders waaruit de gewonde bestuurders voortkomen. Aangezien naar gewonde bestuurders is gekeken, zijn in feite de relatieve risico's op letselgevallen bepaald.

De stoffen waarnaar onderzoek is gedaan, zijn alcohol, opiaten (codeïne, morfine en heroïne), methadon, benzodiazepines, tricyclische anti-depressiva, barbituraten, cannabis, cocaïne, amfetamine en ecstasy. De verzamelde gegevens zijn in het softwarepakket SPSS statistisch geanalyseerd met een logistisch regressiemodel.

2.1. Samenwerkingsverband

De SWOV heeft het haalbaarheidsonderzoek uitgevoerd in nauwe samenwerking met de faculteit Farmaceutische Wetenschappen, disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, van de Universiteit van Utrecht. Drs. K.L.L. Movig en prof. dr. A.C.G. Egberts waren verantwoordelijk voor de gegevensverzameling in het Tilburgse St. Elisabeth Ziekenhuis en voor de analyse van urinemonsters door de Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, waaraan beiden als ziekenhuis-apotheker verbonden zijn. Bij de gegevensverzameling over gewonde bestuurders heeft ook drs. T. van Egmond, als chirurg verbonden aan het St. Elisabeth Ziekenhuis, een belangrijke rol gespeeld.

De SWOV was verantwoordelijk voor de gegevensverzameling in het verkeer en heeft daarbij nauw samengewerkt met de zes politieteam van het district Tilburg. De planning en algehele coördinatie van de politie-inzet was in handen van de heer C.J.M. de Jongh, coördinator bestuurlijke zaken van het politiedistrict Tilburg.

De gegevensverzameling langs de weg gebeurde in samenwerking met het onderzoeksbureau Traffic Test b.v.

De verzamelde urinemonsters van onderzoeks- en controlegroep zijn, zoals hierboven al vermeld, geanalyseerd door de Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, de bloedmonsters door het Nederlands Forensisch Instituut (NFI).

2.2. De onderzoeksgroep

De onderzoeksgroep bestaat uit autobestuurders die bij een verkeersongeval (ernstig) gewond zijn geraakt en vervoerd zijn naar de Spoedeisende Eerste Hulp (SEH) van het St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg. Van deze patiënten wordt bij aankomst op de SEH standaard een urine- en/of bloedmonster afgenomen. De Medisch-Ethische Toetsingscommissie van het ziekenhuis heeft toestemming verleend voor het analyseren van deze monsters, mits de patiënten of hun verwanten hiervoor, na geïnformeerd te zijn over het doel van het onderzoek, eveneens toestemming verleenden (zogenaamd 'informed consent'). In de periode van augustus 2000 tot augustus 2001 kwamen 112 gewonde bestuurders in aanmerking voor inclusie in het onderzoek. De nabestaanden van twee overleden

bestuurders gaven geen toestemming, zodat uiteindelijk van 110 gewonde bestuurders anoniem monsters konden worden geanalyseerd. Van deze bestuurders zijn ook de categorieën dag en tijdstip van het ongeval (zie *paragraaf 2.3*) geregistreerd, alsmede geslacht en leeftijdsklasse. Tot slot is van alle gewonde bestuurders de ernst van het letsel vastgesteld met behulp van de Injury Severity Score (ISS), die gebaseerd is op de drie meest ernstige letsels, ongeacht het lichaamsdeel waar het letsel is opgetreden. De ISS kan variëren van 1 tot 75; de gemiddelde score van de 110 geïnccludeerde bestuurders bedroeg 14. Deze gemiddelde score is op zich weinig zeggend. Bij toekomstige uitbreiding van de slachtoffergroep in het onderzoeksproject IMMORTAL zal het echter mogelijk worden de verschillende soorten van middelengebruik te relateren aan een gemiddelde letselernstscore.

2.3. De controlegroep

De controlegroep bestaat uit autobestuurders die in het politiedistrict Tilburg aselect uit het rijdende verkeer zijn gehaald en bij wie een urine- of bloedmonster is afgenomen. Ten behoeve van de metingen is de week ingedeeld in 28 perioden van zes uur. De eerste periode van de week beslaat de zondagochtend van 4.00-10.00 uur, de laatste de zaterdagnacht van 22.00-4.00 uur. In elke meetperiode werd in principe op vier verschillende locaties gemeten om te voorkomen dat bestuurders de onderzoekslocaties al te gemakkelijk zouden kunnen ontwijken. Dat was temeer noodzakelijk, omdat de metingen zijn gecombineerd met reguliere alcoholcontroles door de politie.

Ten behoeve van de statistische analyse zijn de oorspronkelijke 28 perioden van de week samengevoegd tot acht dag-/tijdklassen, die qua verkeersaanbod en bekend of verondersteld alcoholgebruik vrij homogeen zijn:

1. de vijf doordeweekse ochtenden (maandag t/m vrijdag) van 4.00-10.00 uur;
2. de vijf doordeweekse middagen (maandag t/m vrijdag) van 10.00-16.00 uur;
3. de vier doordeweekse avonden (maandag t/m donderdag) van 16.00-22.00 uur;
4. de vier doordeweekse nachten (maandag t/m donderdag) van 22.00-4.00 uur;
5. de twee weekendochtenden (zaterdag en zondag) van 4.00-10.00 uur;
6. de twee weekendmiddagen (zaterdag en zondag) van 10.00-16.00 uur;
7. de drie weekendavonden (vrijdag t/m zondag) van 16.00-22.00 uur;
8. de drie weekendnachten (vrijdag t/m zondag) van 22.00-4.00 uur.

Conform de geografische verdeling van de ongevalslocaties van de gewonde bestuurders vond ca. 80% van de metingen plaats op hoofdwegen in de gemeente Tilburg en 20% op hoofdwegen in de omringende kleinere gemeenten.

In totaal zijn in het kader van het haalbaarheidsonderzoek 20 metingen uitgevoerd in de periode van mei 2000 tot en met juni 2001. Er zijn om praktische redenen geen metingen uitgevoerd in de bovengenoemde dag/tijdklassen 1 en 5, terwijl in deze perioden wel bestuurders gewond zijn geraakt. Om deze gewonde bestuurders niet buiten het onderzoek te hoeven houden zijn de perioden 1 en 3 samengevoegd en de perioden 5 en

8 eveneens. Dit is gebeurd op grond van bekende overeenkomsten van de samengevoegde perioden qua verkeersaanbod en veronderstelde overeenkomsten qua alcoholgebruik. Bij vervolgmetingen in het kader van het IMMORTAL-project worden de vroege ochtenduren overigens wel betrokken.

2.4. Procedure bij het trekken van de controlesteekproef

De steekproef niet-gewonde bestuurders vormt een aselechte deelgroep uit de bestuurders die door de politie aselekt zijn staande gehouden voor controle op alcoholgebruik. Het onderzoeksteam bestond uit drie personen: één persoon wierf de proefpersonen, de twee andere – waaronder minstens één verpleegkundige – namen de proefpersonen een interview over hun drugs- en geneesmiddelengebruik en een urine- of bloedmonster af. Zij noteerden tevens geslacht en leeftijd van de proefpersonen, eventuele uiterlijke kenmerken van intoxicatie, en het tijdstip van werving.

De procedure bij de werving van proefpersonen was als volgt. Zodra een interviewer beschikbaar was, werd de eerstvolgende staande gehouden automobilist gevraagd of hij/zij wilde meewerken aan het onderzoek. Zo niet, dan vroeg de werver naar de leeftijd van de automobilist en de reden van de weigering. Tevens beoordeelde hij, of de weigeraar uiterlijke kenmerken van intoxicatie vertoonde. Deze gegevens zijn, tezamen met het geslacht van de weigeraar, op een formulier geregistreerd (zie *Bijlage 1*). En tot slot nam de politie een alcoholtest af, waarvan tijdstip en uitslag eveneens zijn geregistreerd. Van alle benaderde proefpersonen is daardoor het bloedalcoholgehalte bekend, hetgeen onder andere van belang kan zijn bij onderzoek naar de eventuele selectiviteit van de non-responsgroep.

Geselecteerde proefpersonen die bereid waren mee te werken, werden overgedragen aan een interviewer, die hen begeleidde naar een als onderzoeksruimte ingerichte camper met toilet. Na afloop van het interview werd de proefpersoon gevraagd een urinemonster te produceren. Als hij/zij hiertoe niet bereid of in staat was, werd een bloedmonster gevraagd, dat door de verpleegkundige werd afgenomen. Proefpersonen die een monster afstonden, ontvingen een kleine geldelijke beloning van f 10,-. Na afloop van de monsternamen begeleidde de interviewer de proefpersoon naar de politie voor het afnemen van de (verplichte) alcoholtest.

2.5. Omvang en representativiteit van de controlesteekproef

In totaal zijn 1029 willekeurige bestuurders van personen- en bestelauto's benaderd voor deelname aan het onderzoek. Van 692 (67,2%) van hen kon een urinemonster worden afgenomen en van 124 (12,1%) een bloedmonster.

Onder de 213 (20,7%) benaderde proefpersonen zonder monster (de non-responsgroep) waren vrouwen van 25 t/m 34 jaar enigszins oververtegenwoordigd en mannen en vrouwen van 50 jaar en ouder enigszins ondervertegenwoordigd. Qua alcoholgebruik en zelfgerapporteerd drugs- en geneesmiddelengebruik wijkt de non-responsgroep niet significant af van de responsgroep.

Deze gegevens vormen geen aanleiding om te vermoeden, dat de responsgroep selectief zou zijn ten aanzien van het gebruik van alcohol en drugs.

Gebruikers van psychoactieve geneesmiddelen zijn in de responsgroep waarschijnlijk licht oververtegenwoordigd.

Een non-respons van ca. 20% is voor dit type onderzoek, waarbij van proefpersonen op vrijwillige basis een urine- of bloedmonster wordt gevraagd, al erg laag. Desalniettemin zal er bij het vervolgonderzoek in het kader van het IMMORTAL-project naar worden gestreefd de non-response verder terug te dringen.

Toch kan de steekproef niet als representatief worden beschouwd voor alle automobilisten die op alle dagen van de week en tijdstippen van de dag in het politiedistrict Tilburg aan het verkeer deelnemen. Dat komt doordat de steekproef niet evenredig met het verkeersaanbod verdeeld is over de verschillende dagen van de week en tijdstippen van de dag. Een belangrijke oorzaak daarvan is dat de capaciteit van het onderzoeksteam min of meer constant is, ongeacht de omvang van het verkeersaanbod. De steekproef fractie kan daardoor sterk variëren naar dag en tijdstip. Om hiervoor te corrigeren is de responsgroep naar dag en tijdstip gewogen met behulp van gegevens over 1999 en 2000 uit het CBS-onderzoek Verplaatsingsgedrag. Als maat voor de verdeling van het verkeersaanbod over de verschillende dag-/tijdklassen is de verdeling genomen van ritten die in het district Tilburg zijn gestart. In *Tabel 1* zijn de steekproefverdeling en de ritverdeling uit het CBS-onderzoek naar dag en tijd onder elkaar weergegeven.

Perioden	Verdeling SWOV-steekproef en verkeersaanbod naar dag/tijd					
	1+3	2	4	5+8	6	7
SWOV-steekproef	14,9%	18,4%	16,5%	24,3%	11,2%	14,7%
Verkeersaanbod	34,3%	25,6%	3,2%	7,5%	12,8%	16,6%

Tabel 1. Verdeling naar dag en tijdstip van de SWOV-steekproef niet-gewonde bestuurders en van het verkeersaanbod volgens het CBS-onderzoek Verplaatsingsgedrag (1999-2000).

Uit de vergelijking blijkt dat vooral de nachtelijke uren sterk oververtegenwoordigd waren in de SWOV-steekproef ten opzichte van de CBS-steekproef. Met name het rijden onder invloed van alcohol is sterk in die uren geconcentreerd. Dat leidt weer tot een overrepresentatie van rijden onder invloed van alcohol in de ongewogen steekproef, die betrekking heeft op het gebruik van psychoactieve middelen op alle dagen van de week en tijdstippen van de dag. Door de oorspronkelijke steekproef fracties naar dag en tijdstip te wegen op basis van het verkeersaanbod wordt dit probleem opgelost.

3. Analyse van de urine- en bloedmonsters

3.1. Urineanalyse

De urinemonsters van de onderzoeks- en controlegroep zijn geanalyseerd door de Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant (ZAMB). De eerste stap bestond uit screening van de monsters met behulp EMIT II Plus, een immunoassaytechniek. Daarbij zijn de in *Tabel 2* weergegeven bepalingsgrenzen en afkapwaarden gehanteerd. Screeningresultaten die lager zijn dan de afkapwaarde, worden als negatief beschouwd. De gehanteerde afkapwaarden zijn conform de Amerikaanse SAMHSA-richtlijnen (Substance Abuse and Mental Health Security Agency).

Test	Bepalingsgrenzen	Afkapwaarden
Amfetaminen	300-2000 ng/ml (d-methamfetamine)	1000
Barbituraten	100-800 ng/ml (secobarbital)	200
Benzodiazepinen	100-1000 ng/ml (lormetazepam)	200
Cannabinoïden	20-200 ng/ml (11-nor-D9-THC-9-COOH)	50
Cocaïne(metabolieten)	150-1000 ng/ml (benzoylecgonine)	300
Methadon	150-1000 ng/ml	300
Opiaten	150-2000 ng/ml (morfine)	300
Tricyclische antidepressiva	25-200 µg/l (nortriptyline)	
Alcohol	20-500 mg/100 ml	

Tabel 2. *Overzicht van de gehanteerde bepalingsgrenzen en afkapwaarden bij urinescreening met EMIT II Plus.*

Ter voorkoming van vals-positieve analyseresultaten zijn de positieve screeningresultaten voor amfetaminen en opiaten geconfirmeerd met GC-MS (gaschromatografie-massaspectrometrie). Het gebruik van deze techniek maakt het tevens mogelijk bij de opiaten onderscheid te maken tussen codeïne, morfine en heroïne, en bij de amfetaminen tussen amfetamine, methamfetamine, MDMA (ecstasy), MDEA en MDA. Voor de overige stoffen heeft geen confirmatieanalyse plaatsgevonden. Uitgebreidere technische informatie is opgenomen in *Bijlage 2*.

3.2. Bloedanalyse

De bloedmonsters zijn geanalyseerd door het Nederlands Forensisch Instituut met behulp van een HPLC-systeem, na vaste-fase-extractie. HPLC staat voor High Pressure Liquid Chromatography. Een overzicht van de stoffen die met dit systeem kunnen worden aangetoond, is opgenomen in *Bijlage 3*. Naast de detectielimieten zijn in het overzicht ook de therapeutische spiegels als referentiewaarde opgenomen.

Voor het aantonen van opiaten en cannabinoïden zijn twee immunoassays van het EIA-type gebruikt. Voor opiaten is dit gebeurd, omdat morfine met het HPLC-systeem minder goed kan worden aangetoond en voor

cannabinoïden, omdat die met dat systeem niet kunnen worden aangetoond.

Voor de onderzoeksgroep zijn de positieve screeningresultaten voor opiaten geconfirmeerd met GC-MS. Voor de controlegroep zijn positieve screeningresultaten voor zowel opiaten als cannabinoïden met GC-MS geconfirmeerd, maar alleen als de positieve screeningresultaten onwaarschijnlijk leken op basis van het door de proefpersonen zelf gerapporteerde middelengebruik en/of hun leeftijd en geslacht. Een voorbeeld daarvan is een bloedmonster van een bejaarde vrouw dat bij de screening positief is bevonden voor cannabis en morfine, terwijl die vrouw zelf heeft gerapporteerd in het geheel geen geneesmiddelen of drugs te gebruiken.

Uitgebreide technische informatie over de analytische materialen en methoden die het NFI heeft gebruikt, is eveneens opgenomen in *Bijlage 3*.

3.3. **Verdeling van urine- en bloedmonsters over onderzoeks- en controlegroep**

In de onderzoeksgroep bestond 39,1% van de monsters uit urine en 60,9% uit bloed. In de controlegroep bestond 84,8% uit urine en slechts 15,2% uit bloed. Met name cannabis is in urine over een veel langere periode na het feitelijke gebruik detecteerbaar dan in bloed. Doordat in de controlegroep een veel groter deel van de monsters uit urine bestond dan in de onderzoeksgroep, kan een vertekend beeld ontstaan van de risicoverhoging die cannabisgebruik met zich meebrengt. Er kan een onderschatting van het relatieve risico door ontstaan. Bij vervolgonderzoek in het kader van het IMMORTAL-project zal er daarom naar gestreefd worden het aandeel urinemonsters in de onderzoeksgroep te vergroten. (Een streven naar vergroting van het aandeel bloedmonsters in de controlegroep is niet wenselijk, aangezien dit waarschijnlijk tot een grotere non-respons zal leiden. Bovendien is bloedanalyse aanzienlijk duurder dan urineanalyse, en is een sterke toename van het aantal bloedanalyses binnen de financiële randvoorwaarden niet haalbaar.)

Vergelijking van de analyseresultaten heeft echter niet bevestigd dat de kans op een positief resultaat voor cannabis bij urineanalyse groter is dan bij bloedanalyse. In totaal zijn voor de onderzoeks- en controlegroep samen 735 urinemonsters geanalyseerd, waarvan er 46 (6,3%) positief waren voor cannabis. Van de 191 bloedmonsters waren er 14 (7,3%) positief voor cannabis. Het hogere aandeel positieve resultaten voor cannabis bij de bloedanalyses wijst erop, dat in ieder geval niet gevreesd hoeft te worden voor een onderschatting van het relatieve risico als gevolg van cannabisgebruik.

4. Statistische data-analyse

Voor het bepalen van de relatieve ongevalsrisico's van het gebruik van psychoactieve stoffen door verkeersdeelnemers is gebruikgemaakt van een logistisch regressiemodel in SPSS. Met behulp van dit model worden zogenoemde 'odds ratio's' voor de verschillende psychoactieve stoffen berekend uit de verdeling van die stoffen in de onderzoeks- en controle-groep. Afhankelijk van het doel van het onderzoek, zijn twee verschillende vergelijkingsmethoden gangbaar, die tamelijk sterk afwijkende uitkomsten kunnen opleveren.

Bij de ene methode worden gebruikers van een bepaalde psychoactieve stof of combinatie van stoffen afgezet tegen bestuurders bij wie geen gebruik van een psychoactieve stof is gedetecteerd. Bij deze methode wordt het causale effect van het gebruik van een psychoactieve stof of combinatie van stoffen op het ongevalsrisico van de individuele gebruikers van die stoffen bepaald.

Bij de andere methode worden alle gebruikers van een bepaalde psychoactieve stof (al dan niet in combinatie met andere psychoactieve stoffen) afgezet tegen alle niet-gebruikers van die stof (ongeacht het gebruik van andere psychoactieve stoffen). De resulterende risicofactor voor die bepaalde stof vertegenwoordigt dan in feite het effect van het gebruik van die stof op het ongevalsrisico van de hele populatie.

Elk van beide methoden heeft zijn voor- en nadelen (en zijn voor- en tegenstanders). Bij het IMMORTAL-onderzoek is voor de eerste besproken methode gekozen, omdat die beter aansluit bij de doelstelling van het onderzoek: het vaststellen van criteria voor verkeersdeelname en voor de opsporing van bestuurders met een verhoogd ongevalsrisico.

Het volgende voorbeeld illustreert de voorkeur voor de gekozen methode.

Stel dat bestuurders die alleen cannabis gebruiken, geen verhoogd ongevalsrisico hebben in vergelijking met bestuurders die geen enkele psychoactieve stof gebruiken. De opsporing, vervolging en bestraffing van deze cannabisgebruikers zal dan niet leiden tot een vergroting van de verkeersveiligheid. Maar er zal wel een substantieel deel van de schaarse middelen voor opsporing en vervolging voor ingezet moeten worden, hetgeen uit een oogpunt van kosteneffectiviteit niet verstandig lijkt.

Daarnaast is het in een rechtsstaat niet gewenst individuen te vervolgen wier gedrag niet nadelig is voor de maatschappij. De tweede besproken methode zou echter wel een verhoogd ongevalsrisico van cannabisgebruik voor de hele populatie bestuurders kunnen laten zien, bijvoorbeeld als een beperkt aantal bestuurders cannabis gebruikt in combinatie met een andere psychoactieve stof, en er een sterk interactie-effect tussen cannabis en die andere stof bestaat. In dat geval is niet onmiddellijk duidelijk, dat opsporing en vervolging beter gericht kunnen worden op de combinatie van stoffen of op de andere component van de combinatie dan cannabis. Alcoholgebruik is bijvoorbeeld veel gemakkelijker en goedkoper op te sporen dan cannabisgebruik. Een uitgebreide methodologische beschouwing over de meest geëigende statistische analysemethoden is te vinden in *Bijlage 4*.

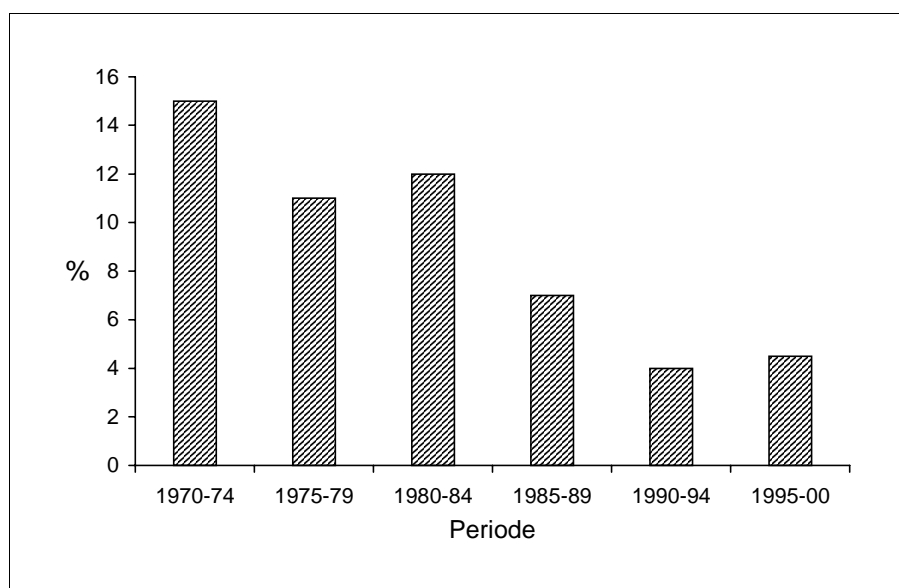
Gezien de kleine absolute aantallen bestuurders in onderzoeks- en controlegroep, is in dit verslag gekozen voor *univariate* logistische regressieanalyse, waarbij de controlesteekproef is gewogen voor de

verdeling van het verkeersaanbod naar dag en tijdstip. Bij de veel grotere absolute aantallen observaties die over enkele jaren beschikbaar zullen zijn voor analyses in het kader van het IMMORTAL-project, is *multivariate* analyse wellicht wel zinvol.

5. Het gebruik van psychoactieve stoffen in het verkeer

5.1. Ontwikkeling van het alcoholgebruik

Tussen 1970 en 1999 heeft de SWOV de ontwikkeling van het alcoholgebruik in Nederland in kaart gebracht door middel van het landelijke onderzoek 'Rij- en drinkgewoonten'. Dit onderzoek is sinds 2000 overgenomen door de Adviesdienst Verkeer en Vervoer van Rijkswaterstaat (AVV, 2001). Het onderzoek wordt steeds uitgevoerd onder een landelijk representatieve steekproef automobilisten in weekendnachten.



Afbeelding 1. Ontwikkeling van het percentage bestuurders met een BAG > 0,5 promille, 1970-2000.

In *Afbeelding 1* is te zien, dat het aandeel bestuurders met een bloedalcoholgehalte (BAG) boven 0,5 promille (sinds 1974 de wettelijke limiet) tussen begin jaren zeventig en begin jaren negentig is afgenomen van 15% tot 4%. Daarna is er weer een lichte stijging opgetreden, die bijna geheel voor rekening komt van mannelijke bestuurders van 18 t/m 24 jaar. In die groep is het aandeel overtreders toegenomen van circa 3% in 1990 tot circa 4,5% in 2000. Die ontwikkeling is zorgwekkend, omdat voor jonge bestuurders het ongevalsrisico na alcoholgebruik veel sterker stijgt dan voor oudere bestuurders (zie het volgende hoofdstuk). Onder jonge vrouwelijke bestuurders is het aandeel overtreders tussen 1990 en 2000 niet toegenomen, maar constant rond de 1% blijven schommelen.

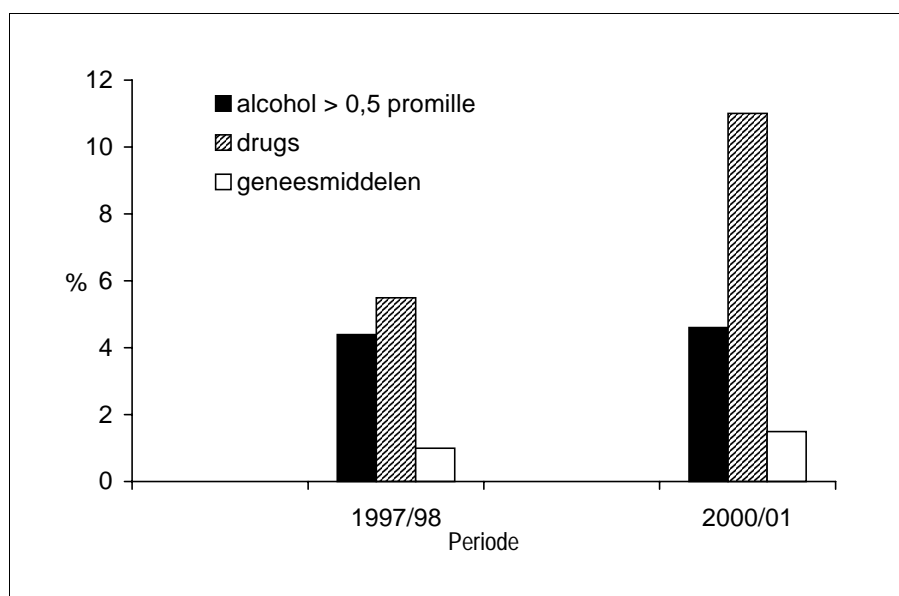
De kennis over drugs- en geneesmiddelengebruik in het Nederlandse verkeer is nog zeer beperkt. In het najaar van 1997 en 1998 heeft de SWOV in weekendnachten een landelijk onderzoek uitgevoerd onder automobilisten (Mathijssen, 1999). Daarbij zijn van 893 willekeurige bestuurders urinemonsters afgenomen. Van deze monsters bleek 1%

positief voor potentieel rijgevaarlijke geneesmiddelen (benzodiazepines en codeïne) en 5,5% voor drugs (voor driekwart cannabis; voor het overige vooral cocaïne en ecstasy, vaak weer in combinatie met cannabis).

5.2. Ontwikkeling van het gebruik van drugs en psychoactieve geneesmiddelen

Hoewel de haalbaarheidsstudie in het politiedistrict Tilburg niet in de eerste plaats was gericht op het vaststellen van ontwikkelingen in het gebruik van drugs en psychoactieve geneesmiddelen, levert ze op dat gebied toch enkele vermeldenswaardige resultaten op.

Bij het haalbaarheidsonderzoek zijn in weekendnachten 198 urine- of bloedmonsters afgenomen. Het aandeel positieve monsters voor potentieel rijgevaarlijke geneesmiddelen was ongeveer gelijk aan dat bij het landelijke onderzoek in 1997/1998: 1,5%. Maar het aandeel positieve monsters voor drugs was tweemaal zo groot: 11%, ook nu weer voor driekwart cannabis en voor de rest vooral voor cocaïne en ecstasy, vaak in combinatie met cannabis (zie *Afbeelding 2*).



Afbeelding 2. Middelengebruik door automobilisten in weekendnachten.

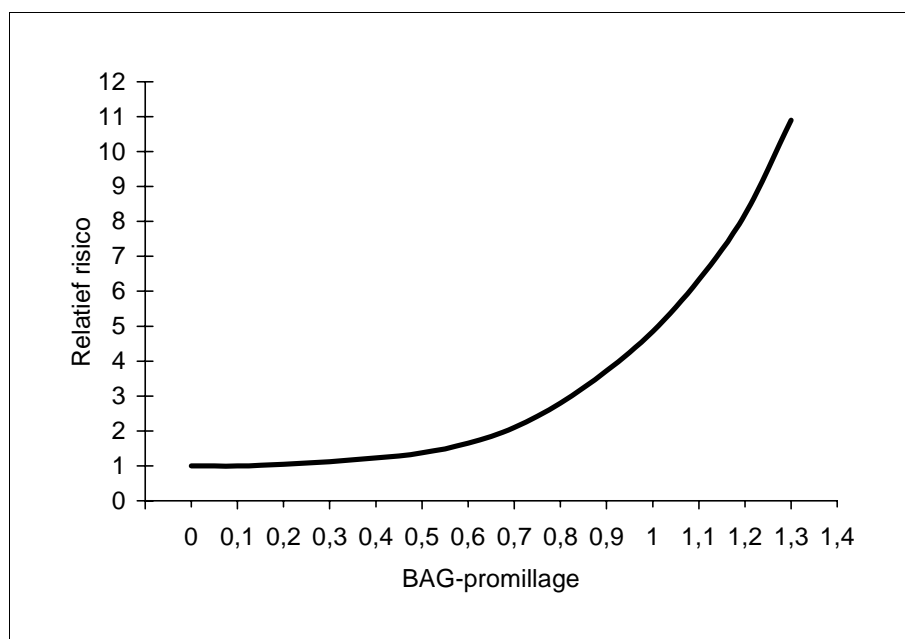
Hoewel het niet geheel zeker is dat het politiedistrict Tilburg qua drugs- en geneesmiddelengebruik representatief is voor heel Nederland, zijn er zeker geen aanwijzingen voor het tegendeel. Zo wijkt het district Tilburg qua alcoholgebruik in 2000/2001 niet af van heel Nederland (in beide gebieden 4,6% overtreders in weekendnachten). Bovendien week bij het landelijke SWOV-onderzoek in 1997 en 1998 het drugs- en geneesmiddelengebruik in de politieregio Midden- en West-Brabant, waarvan het politiedistrict Tilburg deel uitmaakt, niet af van het landelijke beeld. De onderzoeksmethode bij het landelijke onderzoek week in zoverre af van de Tilburgse methode, dat bij het landelijke onderzoek alleen urinemonsters zijn afgenomen en geanalyseerd. De invloed daarvan op het aandeel monsters dat positief is bevonden voor drugs, en met name cannabis, is waarschijnlijk zeer beperkt (zie *paragraaf 3.3*).

Als de recente Tilburgse cijfers inderdaad representatief zijn voor heel Nederland, kan worden geconcludeerd, dat vooral het gebruik van drugs in het Nederlandse verkeer in rap tempo lijkt toe te nemen.

6. Ongevalsrisico's als gevolg van alcoholgebruik

Al in het midden van de jaren zestig van de vorige eeuw heeft Robert Borkenstein in de Verenigde Staten het statistische verband bepaald tussen het alcoholgehalte van het bloed (BAG) en de kans om bij een verkeersongeval betrokken te raken (Borkenstein et al., 2nd ed. 1974). Borkensteins onderzoeksgroep bestond uit alle bestuurders die bij een verkeersongeval, al dan niet met letsel, betrokken waren.

De belangrijkste resultaten van dat onderzoek: pas bij een BAG tussen 0,5 en 0,8 promille is de kans op een ongeval significant groter dan zonder alcoholgebruik. Vervolgens neemt het ongevalsrisico exponentieel toe met het stijgen van het BAG. Bij een BAG tussen 0,8 en 1,0 promille is de kans bijna twee keer zo groot, bij een BAG tussen de 1,0 en 1,5 promille ongeveer zes keer en bij een nog hoger BAG ruim 18 keer (zie *Afbeelding 3*).

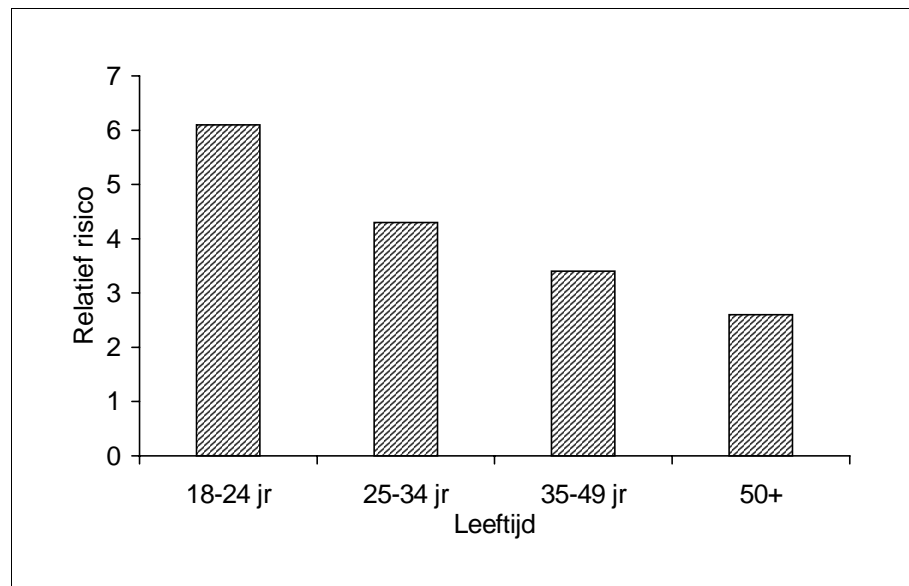


Afbeelding 3. *Relatie tussen BAG en relatief ongevalsrisico (naar Borkenstein, 1974).*

Van de zojuist geschetste algemene relatie tussen BAG en ongevalsrisico zijn overigens grote afwijkingen mogelijk. Zo heeft Borkenstein vastgesteld dat voor bestuurders die zeer incidenteel alcohol gebruiken (één keer per maand of minder) het relatieve ongevalsrisico bij een hoger wordend BAG sterker toeneemt dan voor bestuurders die dagelijks alcohol gebruiken. Hieruit mag overigens niet worden geconcludeerd, dat gewoontedrinkers een kleinere kans hebben om bij een verkeersongeval betrokken te raken dan incidentele drinkers. Integendeel: zij zitten immers niet alleen vaker met drank op achter het stuur, maar hebben gemiddeld ook een veel hoger BAG dan incidentele drinkers. Daarnaast constateerde Borkenstein, dat voor jonge bestuurders het ongevalsrisico bij een BAG tussen 0,1 en 0,5 promille al sterker toeneemt dan voor oudere bestuurders het geval is bij een BAG tussen 0,5 en 0,8 promille.

Uit het SWOV-onderzoek 'Rij- en drinkgewoonten' is gebleken dat voor mannelijke bestuurders van 18 t/m 24 jaar met een BAG boven de 0,5 promille het ongevalsrisico gemiddeld twee keer zo sterk toeneemt als voor oudere mannelijke bestuurders; zie *Afbeelding 4* (Mathijssen, 1998). De relatieve risico's zijn berekend door het alcoholgebruik van willekeurige bestuurders in weekendnachten te vergelijken met het alcoholgebruik van bestuurders die in weekendnachten bij een letselongeval betrokken waren. De willekeurige bestuurders zijn onderverdeeld naar het al dan niet overschreden hebben van de wettelijke BAG-limiet van 0,5 promille. De bij een ongeval betrokken bestuurders zijn onderverdeeld naar al dan niet door de politie geregistreerd alcoholgebruik.

De in de grafiek weergegeven relatieve risico's vormen overigens een sterke onderschatting van de werkelijke risico's. Dat komt doordat de politie bij ongevallen lang niet altijd de rijders onder invloed als zodanig detecteert en registreert. De feitelijke relatieve risico's zijn vermoedelijk ruim tweemaal zo hoog als in de grafiek is aangegeven.



Afbeelding 4. Relatief ongevalsrisico bij BAG > 0,5 promille, voor mannen van verschillende leeftijd.

Doordat het ongevalsrisico van jongeren ook zonder alcoholgebruik al groter is dan dat van ouderen, heeft met name het alcoholgebruik van jonge mannelijke bestuurders tamelijk dramatische gevolgen. Terwijl zij slechts 4% van de bevolking uitmaken, veroorzaken zij bijna een kwart van alle alcoholongevallen waarbij doden en/of ernstig gewonden vallen. En waarvan zij overigens zelf de belangrijkste slachtoffers zijn.

7. Ongevingsrisico's als gevolg van drugs- en geneesmiddelengebruik

7.1. Bestaand onderzoek

Naar de ongevingsrisico's als gevolg van het gebruik van drugs en psychoactieve geneesmiddelen is nog nooit een grootschalige case-control-studie uitgevoerd waarbij de controlegroep, net als bij het onderzoek van Borkenstein naar het effect van alcoholgebruik, uit werkelijke verkeersdeelnemers bestond.

Een groot deel van het tot nu uitgevoerde onderzoek is experimenteel van aard. In het laboratorium zijn effecten van het gebruik van verschillende geneesmiddelen en drugs onderzocht op het waarnemingsvermogen, de informatieverwerking en de motorische functies van proefpersonen. Nog afgezien van het feit dat de uitkomsten van dergelijk onderzoek sterk variëren, onder andere afhankelijk van de toegediende doses en kenmerken van de proefpersonen, zijn de resultaten moeilijk te vertalen in effecten op de ongevingskans. Met behulp van rijproeven in een simulator, op afgesloten wegen of zelfs in het echte verkeer zijn effecten op aspecten van de verkeerstaak onderzocht. Zo zijn aan de Universiteit van Maastricht onder zo realistisch mogelijke verkeersomstandigheden rijproeven gedaan met proefpersonen die cannabis toegediend hadden gekregen, deels in combinatie met alcohol. Bij die proeven zijn de effecten op het koershouden van de proefpersonen gemeten (Robbe, 1998). Cannabis bleek een klein negatief effect te hebben, een combinatie van cannabis en alcohol een veel groter effect. Maar vaak is niet duidelijk, in hoeverre een geconstateerd effect op een beperkt deel van de verkeerstaak representatief is voor de totale, uiterst complexe verkeerstaak.

Het nut van experimenteel onderzoek is vooral gelegen in het verkrijgen van inzicht in de mechanismen die tot een eventueel verhoogd ongevingsrisico leiden. Daarnaast kunnen ze op relatief korte termijn en tegen relatief geringe kosten een eerste, grove indicatie geven van mogelijke effecten op de verkeersveiligheid. Anderzijds kunnen uit dergelijk onderzoek gemakkelijk verkeerde of voorbarige conclusies worden getrokken. Als een bepaalde hoeveelheid cannabisgebruik bijvoorbeeld eenzelfde effect op het koershouden heeft als een BAG van 0,5 promille, mag niet worden geconcludeerd dat dan ook het effect op de ongevingskans wel niet zal verschillen. Het is immers goed denkbaar, dat de sterk ontremmende werking van alcohol tot veel hogere rijnsnelheden zal leiden dan bij cannabisgebruik het geval is.

Op beperkte schaal zijn zogenaamde case-control-onderzoeken uitgevoerd, waarbij het geneesmiddelengebruik van verkeersslachtoffers is gerelateerd aan apotheekgegevens over het gebruik door de bevolking van een bepaald gebied. Voor Nederland is dat o.a. gebeurd door Herings (1994). Een probleem bij dit type onderzoek is, dat het gebruik door de bevolking niet zonder meer te transponeren is naar het gebruik door verkeersdeelnemers. En over het ongevingsrisico ten gevolge van drugsgebruik levert deze methode geen enkele informatie op. Over het effect van drugsgebruik op de ongevingskans van bestuurders is wel informatie te

verkrijgen uit case-control-studies waarbij in een ziekenhuis opgenomen gewonde bestuurders worden vergeleken met ziekenhuispatiënten die geen ongeval hebben gehad (o.a. Marquet et al., 1998). Maar deze methode levert weer geen informatie op over de risico's van het gebruik van psychoactieve geneesmiddelen. Tevens blijft het probleem bestaan, dat het gebruik van drugs door de niet-ongevalspatiënten moeilijk te transponeren is naar het gebruik door verkeersdeelnemers.

Tot slot is met name in de Verenigde Staten en Australië het effect van verschillende psychoactieve stoffen (alcohol, drugs en geneesmiddelen) op het ongevalsrisico onderzocht via zogenaamde 'schuld'-onderzoeken. Het betreft zogenaamde case-crossover-onderzoeken. Overleden of gewonde bestuurders worden onderzocht op het gebruik van psychoactieve stoffen. Daarnaast wordt op basis van een aantal criteria bepaald, in hoeverre deze bestuurders 'schuldig' waren aan het ontstaan van het ongeval (o.a. Terhune et al., 1992; Drummer, 1994; Lowenstein & Koziol-McLain, 2001). Relatieve ongevalsrisico's worden bepaald door het aandeel schuldigen onder bestuurders met psychoactieve stoffen in hun bloed te vergelijken met het aandeel schuldigen onder 'cleane' bestuurders. Een belangrijk voordeel van dit soort onderzoek is, dat het betrekking heeft op reële verkeersdeelnemers en reële verkeerssituaties. Maar er zijn ook belangrijke problemen aan verbonden:

1. Het vaststellen van schuld kan nooit geheel objectief gebeuren;
2. De tot nu toe bestudeerde aantallen overleden of gewonde bestuurders waren te klein om voor de meeste van de gevonden psychoactieve stoffen statistisch betrouwbare risicofactoren te kunnen bepalen.

Tot nu toe valt op grond van dergelijke onderzoeken nog niet veel meer te concluderen dan dat alcoholgebruik boven een bepaalde limiet het ongevalsrisico significant verhoogt, en dat het gecombineerde gebruik met drugs het ongevalsrisico nog sterker verhoogt. Voor afzonderlijke drugs en psychoactieve geneesmiddelen zijn nog geen betrouwbare risicofactoren vastgesteld, zelfs niet voor de internationaal het meest aangetroffen stof cannabis.

7.2. **Eerste resultaten van het onderzoek in het politiedistrict Tilburg**

Op de resultaten van het onderzoek naar het gebruik van psychoactieve stoffen door niet- resp. wel-gewonde autobestuurders in de politieregio Tilburg is een univariate logistische regressieanalyse in SPSS uitgevoerd. Daarbij is gebruikgemaakt van de gewogen steekproef willekeurige bestuurders (zie *paragraaf 2.5*).

In de analyse zijn gebruikers van een bepaalde stof of combinatie van stoffen afgezet tegen bestuurders die geen van de onderzochte stoffen hadden gebruikt. Het relatieve letselrisico van de niet-gebruikers is op 1 gesteld. De resultaten van de statistische analyse zijn weergegeven in *Tabel 3*. Naast de relatieve risico's van het gebruik van drugs en psychoactieve geneesmiddelen zijn ook de relatieve risico's van alcoholgebruik berekend. Het alcoholgebruik is daarbij ingedeeld in vier BAG-klassen: 0,2-0,5 promille, 0,5-0,8 promille, 0,8-1,3 promille en meer dan 1,3 promille. In *Tabel 3* is te zien, dat geen significante ($p < 0,05$) risicoverhoging kon worden vastgesteld voor bestuurders die alléén cannabis, ecstasy en/of amfetamine, cocaïne, opiaten, tricyclische antidepressiva of een betrekkelijk geringe hoeveelheid alcohol (bloedalcoholgehalte tussen 0,2 en 0,5 promille) hadden gebruikt. Voor een aantal van deze stoffen is overigens te

verwachten dat bij uitbreiding van de onderzoeks- en controlegroep, in het IMMORTAL-onderzoek, wel significante risicoverhogingen of -verlagingen kunnen worden vastgesteld.

Psychoactieve stof	Willekeurige bestuurders (n=816)	Gewonde bestuurders (n=110)	Relatief risico (odds ratio)	Significantie
Geen	85,7%	56,4%	1,0	
Cannabis	4,8%	0,9%	0,3	n.s.
XTC/amfetamine	1,0%	0%	---	---
Cocaïne	0,3%	0%	---	---
Opiaten	2,1%	3,6%	2,6	p < 0,10
Benzodiazepines*	0,9%	2,7%	4,4	p < 0,05
Tricycl. antidepressiva	0,5%	0%	---	---
Combinatie van drugs	1,7%	10,0%	8,8	p < 0,01
Alcohol 0,2-0,5‰	1,5%	0,9%	0,9	n.s.
Alcohol 0,5-0,8‰	0,5%	1,8%	6,1	p < 0,05
Alcohol 0,8-1,3‰	0,6%	1,8%	4,5	p < 0,10
Alcohol >1,3‰	0,3%	10,0%	48	p < 0,01
Alcohol + drugs	<0,1%	11,8%	458	p < 0,01

* onder de gewonde bestuurders waren er twee positief voor benzodiazepines en een voor barbituraten; deze drie zijn samengevoegd.

Tabel 3. *Relatieve letselrisico's ten gevolge van het gebruik van alcohol, drugs en psychoactieve geneesmiddelen.*

Met betrekking tot de bestuurders in de controlegroep die alleen positief zijn bevonden voor cannabisgebruik, moet worden opgemerkt, dat deze zeker niet allemaal feitelijk onder invloed waren (zie *paragraaf 3.3*). Naar eigen zeggen had 13% minder dan vier uur geleden cannabis gebruikt, 16% tussen 4 en 12 uur geleden, en 45% langer dan 12 uur geleden; 26% beweerde in het geheel geen cannabis gebruikt te hebben. Als het gebruik langer dan 12 uur geleden heeft plaatsgevonden, is er van feitelijke invloed vrijwel zeker geen sprake meer. Over de gewonde bestuurders van de onderzoeksgroep zijn dergelijke zelfgerapporteerde gegevens niet bekend.

Significante risicoverhogingen konden nu al worden vastgesteld voor gebruikers van benzodiazepines, combinaties van verschillende drugs, en alcohol boven de wettelijke BAG-limiet van 0,5 promille. Verreweg de grootste risicoverhoging levert het gecombineerd gebruik van alcohol en drugs op, waarbij moet worden aangetekend dat de BAG-waarden van deze 'combigebruikers' in de groep gewonde bestuurders over het algemeen zeer hoog waren. Een overzicht van de combinaties van drugs, psychoactieve geneesmiddelen en/of alcohol die zijn aangetroffen in de onderzoeks- en controlegroep, is opgenomen in *Bijlage 5*. Daarin is onder andere te zien dat in de controlegroep slechts één 'combigebruiker' van alcohol en drugs is aangetroffen, wat neerkomt op een gewogen aandeel van 0,04%. Ook uit het eerder vermelde 'schuld'-onderzoek van Drummer (1994) komt naar voren, dat het gecombineerde gebruik van alcohol en drugs een hoger relatief risico oplevert dan het gebruik van alleen alcohol. De door Drummer berekende risicofactoren van 9 respectievelijk 6 liggen echter op een veel lager niveau dan de risicofactoren die voor bestuurders in het district

Tilburg zijn berekend. Dit zou een gevolg kunnen zijn van verschillen in de mate van intoxicatie tussen Nederlandse en Australische bestuurders. De voor Tilburg berekende relatieve kans op een ernstig ongeval bij een BAG boven 1,3 promille ligt overigens wel redelijk in lijn met de resultaten van Canadees onderzoek: Simpson & Mayhew (1991) kwamen voor bestuurders met een BAG boven 1,5 promille uit op een relatieve kans op een dodelijk ongeval van 200. Onder deze zware drinkers bevond zich een onbekend aantal, dat naast alcohol ook drugs had gebruikt.

Het gebruik van drugs was in het district Tilburg vooral geconcentreerd bij mannelijke bestuurders onder de 35 jaar en dat van psychoactieve geneesmiddelen vooral bij vrouwen van 50 jaar en ouder. Alcoholgebruik boven de wettelijke limiet kwam bij de mannen wat vaker voor dan bij de vrouwen. Maar door de betrekkelijk kleine steekproefomvang zijn deze verschillen niet significant.

Er waren wel significante verschillen in het alcoholgebruik van de bestuurders naar dag en tijdstip. Overtreders van de wettelijke limiet waren vooral geconcentreerd in de nachtelijke uren (22.00-4.00 uur): doordeweeks 4,1% en in het weekend 4,6%. Op doordeweekse middagen (10.00-16.00 uur) zijn in het geheel geen overtredders aangetroffen.

8. Discussie en conclusies

De grootste bedreiging voor de betrouwbaarheid van een case-control-studie waarbij op vrijwillige basis gegevens worden verzameld over het gebruik van psychoactieve stoffen door een onderzoeks- en controlegroep, vormt het probleem van eventuele selectiviteit van de non-responsgroepen. De non-respons in de onderzoeksgroep was zeer gering van omvang: voor slechts 2 van de 112 evalueerbare patiënten werd geen toestemming verkregen voor het analyseren van een urine- of bloedmonster. Een zo geringe non-respons heeft geen groot effect op de betrouwbaarheid van de onderzoeksresultaten voor de hele groep gewonde bestuurders. Uitspraken over de relatieve overlijdenskans bij het gebruik van verschillende middelen zouden er wel sterk door beïnvloed kunnen worden. Maar gezien de zeer geringe omvang van de deelgroep overleden bestuurders zijn betrouwbare uitspraken daarover toch niet mogelijk.

Om het non-responsprobleem bij de controlegroep te minimaliseren is er in de eerste plaats naar gestreefd de omvang van de non-respons zo klein mogelijk te houden. Proefpersonen werden met een kleine beloning gestimuleerd om een urinemonster af te staan. Aan proefpersonen die daartoe niet bereid of in staat waren, werd vervolgens de mogelijkheid geboden een bloedmonster af te staan. Door dit alles kon de non-respons bij het haalbaarheidsonderzoek beperkt blijven tot 20,7%. Daarnaast is geprobeerd de eventuele selectiviteit van de non-responsgroep te achterhalen door:

1. waarneming en registratie van uiterlijke kenmerken van intoxicatie bij de proefpersonen door de interviewers;
2. registratie van door de proefpersonen zelf gerapporteerd gebruik van drugs en psychoactieve geneesmiddelen;
3. vergelijking met de responsgroep met betrekking tot geslacht en leeftijd;
4. vergelijking met de responsgroep met betrekking tot alcoholgebruik.

Analyse van deze gegevens heeft geen aanwijzingen voor selectiviteit van de non-responsgroep met betrekking tot het gebruik van drugs en psychoactieve geneesmiddelen opgeleverd. Dat neemt niet weg, dat bij vervolgmetingen in het kader van het IMMORTAL-onderzoek ernaar is en wordt gestreefd de non-respons verder terug te dringen. Bij de eerste 15 vervolgmetingen is dat goed gelukt. De non-respons lag daarbij onder de 10%, hetgeen vooral te danken is aan de toegenomen ervaring van het onderzoeksteam.

Met betrekking tot de gehanteerde onderzoeksmethode luidt de conclusie dan ook, dat die voldoende betrouwbaar is voor grootschaliger toepassing. Het streven is erop gericht uiteindelijk een onderzoeksgroep van circa 500 gewonde bestuurders en een controlesteekproef van circa 3.000 niet-gewonde bestuurders tot stand te brengen.

Een andere bedreiging voor de betrouwbaarheid vormt de eventuele selectiviteit van de verkeersstromen waaruit de steekproef wordt getrokken. Deze vorm van selectiviteit kan optreden als bestuurders die psychoactieve stoffen hebben gebruikt, de meetlocaties kunnen ontwijken. Met name bestuurders die onder invloed zijn van alcohol hebben hier belang bij, gezien de vrij grote kans die zij hebben om betrapt en bestraft te worden. Om de kans op ontwijken zo klein mogelijk te maken zijn meer dan 70 meetlocaties geselecteerd, verspreid over het hele politiedistrict Tilburg.

Per locatie wordt gemiddeld iets meer dan een uur achtereen gemeten, waarna verplaatsing volgt naar een andere locatie die niet in het verlengde van de voorgaande locatie ligt.

De eerste resultaten van de statistische analyse zijn in zoverre verrassend, dat ze voor enkelvoudig drugsgebruik (nog) geen verhoging van het letselrisico op het niveau van de individuele bestuurders laten zien. Voor cannabisgebruikers lijkt het ook bij een grotere steekproefomvang niet waarschijnlijk dat een significante risicoverhoging vastgesteld kan worden. Met nadruk moet hier echter nog eens worden vermeld, dat bestuurders die positief werden bevonden voor cannabisgebruik, op het moment van de monsternamen zeker niet allemaal daadwerkelijk onder invloed waren van cannabis. Met name in urine kunnen metabolieten van cannabis nog tot vele dagen na het feitelijke gebruik worden aangetroffen.

BAG-waarden boven de 0,5 promille, combinaties van verschillende drugs en vooral combinaties van drugs met een hoog BAG leveren wel significant verhoogde letselrisico's op. Het is echter te vroeg om hieruit al duidelijke conclusies te trekken over de gewenste wetgeving met betrekking tot het gebruik van drugs in het verkeer en over het gewenste toezicht op de naleving daarvan. Wel kan worden geconcludeerd dat, hoewel het gebruik van drugs door verkeersdeelnemers de laatste jaren fors lijkt toe te nemen, alcohol nog steeds de dominante substantie is die geassocieerd kan worden met het ontstaan van letselongevallen in het verkeer. Het combineren van een hoog BAG met drugsgebruik levert verreweg de grootste risicoverhoging op. Dat blijkt niet alleen uit het Tilburgse onderzoek, maar ook uit buitenlands onderzoek. Als er één groep bestuurders uit het verkeer geweerd zou moeten worden, is het daarom deze wel. Om dat via strafrechtelijke vervolging te kunnen realiseren, lijkt niet eenvoudig.

Eigenlijk zou dan van alle bestuurders die bij de selectietest voor alcohol een zeer hoog BAG scoren, een bloedmonster moeten worden afgenomen, dat vervolgens niet alleen moet worden geanalyseerd op de aanwezigheid van alcohol, maar ook van illegale drugs (en eventueel psychoactieve geneesmiddelen). In Nederland is ademanalyse echter het eerste bewijsmiddel tegen rijders onder invloed. Afname van een bloedmonster komt vrijwel alleen in aanmerking, als een verdachte niet in staat is de ademanalyse te ondergaan, of als de politie een ernstig vermoeden heeft dat een verdachte onder zodanige invloed van een andere psychoactieve stof is, dat hij/zij daardoor niet meer tot behoorlijk besturen in staat is. Het is niet waarschijnlijk, dat deze situatie in de nabije toekomst sterk zal veranderen. Bovendien wordt het relatief kleine aantal bloedmonsters dat de politie nu voor drugsanalyse naar het NFI stuurt, alleen op drugs geanalyseerd, als het BAG lager blijkt te zijn dan 0,8 promille. Kosten-batenoverwegingen spelen hierbij een belangrijke rol.

Een andere, wellicht makkelijker uitvoerbare manier is om bestuurders, die op grond van geconstateerd alcoholgebruik een medisch onderzoek naar hun rijgeschiktheid moeten ondergaan (ex art. 130 WVV), standaard ook op het gebruik van drugs te testen. In de huidige situatie gebeurt dat alleen, indien de politie bij de mededeling aan het Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen (CBR) een vermoeden van drugsgebruik heeft vermeld. Dit is bij slechts één à twee procent van alle onderzoeken het geval. Per jaar worden ca. 5.000 van dergelijke medische onderzoeken uitgevoerd.

Literatuur

AVV (2001). *Rijden onder invloed in Nederland; onderzoek 2000. Ontwikkeling van het alcoholgebruik van automobilisten in weekendnachten*. Rijkswaterstaat, Adviesdienst Verkeer en Vervoer, Heerlen.

Borkenstein, R.F. et al. (1974). *The role of the drinking driver in traffic accidents (the Grand Rapids Study)*. Second edition. Blotalcohol 11, Supp. 1.

Drummer, O.H. (1994). *Drugs in drivers killed in Australian road traffic accidents. The use of responsibility analysis to investigate the contribution of drugs to fatal accidents*. Report No. 0594. Victorian Institute of Forensic Pathology, Monash University.

Herings, R.M.C. (1994). *Geneesmiddelen als determinant van ongevallen*. Universiteit Utrecht, Faculteit Farmacie.

Lowenstein, R. & Koziol-McLaine, J. (2001). *Drugs and traffic crash responsibility: A study of injured motorists in Colorado*. Journal of Trauma 50 (2): 313-320.

Marquet, P. et al. (1998). *Prevalence of Drugs of Abuse in Urine of Drivers Involved in Road Accidents in France: A Collaborative Study*. Journal of Forensic Sciences 43 (4): 806-811.

Mathijssen, M.P.M. (1998). *Rijden onder invloed in Nederland, 1996-1997. Ontwikkeling van het alcoholgebruik van automobilisten in weekendnachten*. R-98-37. SWOV, Leidschendam.

Mathijssen, M.P.M. (1999). *Drug-, medicijn- en alcoholgebruik van automobilisten in Nederland, 1997/1998*. R-99-5. SWOV, Leidschendam.

Robbe (1998). *Marihuana's impairing effects on driving are moderate when taken alone but severe when combined with alcohol*. Human Psychopharmacology Clinical Experimental. 13 (1998): S70-S78.

Simpson, H.M. & Mayhew, D.R. (1991). *The hard core drinking driver*. Traffic Injury Research Foundation of Canada, Ottawa.

Terhune, K.W., et al. (1992). *The incidence and role of drugs in fatally injured drivers*. Report DOT HS 808 065. U.S. Department of Transportation, Washington.

Bijlagen 1 t/m 5

- Bijlage 1. *Enquêteformulier psychoactieve stoffen district Tilburg.*
- Bijlage 2. *Screening en confirmatie van urinemonsters door de ZAMB.*
- Bijlage 3. *Screening en confirmatie van bloedmonsters door het NFI.*
- Bijlage 4. *Methodologische beschouwing 'odds ratio'-analyse.*
- Bijlage 5. *Aangetroffen combinaties van stoffen in gewonde resp. niet-gewonde bestuurders.*

Bijlage 1

Enquêteformulier psychoactieve stoffen
district Tilburg

ENQUÊTEFORMULIER ONDERZOEK RIJGEVAARLIJKE MIDDELEN DISTRICT TILBURG

© SWOV, 2001

Formuliernr.: 2001

DEEL A: IN TE VULLEN DOOR SUPERVISOR (8 t/m 12 meestal door interviewer)

1. Onderzoeksteam: Tilburg-West
 2. Datum, dag en tijdstip bij start: 010609 (zaterdag), 16.00 u.
 3. Tijdstip staandehouding: u.
 4. Geslacht: man vrouw
 5. Bereid tot medewerking: ja (breng proefpersoon naar interviewer)
 nee (vul de vragen 6 t/m 12 in)
-

Vragen 6 en 7 alleen invullen bij weigering deelname aan onderzoek

6. Reden weigering: geen tijd
 geen zin
 anders, nl.:
 geen reden
waarneming: passagier(s) in auto: ja nee
 7. Leeftijd: opgave proefpersoon: jaar
 weigering opgave/schatting supervisor: jaar
-

8. Tijdstip ademtest m.b.t. alcohol: u.
9. Uiterlijke kenmerken van intoxicatie ja, nl.:
 - onvast ter been/leunen op auto
 - ongecoördineerde bewegingen
 - slaperig/suf/verdoofd/wazige blik
 - opgewonden/agressief
 - bloeddoorlopen ogen
 - sterk vergrote pupillen (bij daglicht)
 - sterk verkleinde pupillen (bij duisternis)
 - onsamenhangende spraak
 - kauwende bewegingen
 - hevig transpireren
 - anders, nl. nee
10. Uitslag ademtest m.b.t. alcoholgebruik: ‰ (uitslag in **twee** decimalen noteren)
11. Gevolg ademtest voor proefpersoon: mag reis vervolgen (EINDE ONDERZOEK)
 aangehouden (**vul na afloop vraag 12 in**)
12. Resultaat nader onderzoek naar alcohol: (na afloop controle invullen op bureau)
 - voltooide ademanalyse; uitslag: µg/l
 - bloedproef
 - urine-onderzoek
 - weigering

DEEL B: IN TE VULLEN DOOR INTERVIEWER (NAAM:)

1. Hoe oud bent u/wat is uw leeftijd? jaar

2. Hebt u de laatste 2 weken medicijnen gebruikt?

nee (ga naar vraag 4)

ja, namelijk:

-
-
-
-

indien naam medicijn onbekend:

- pijnstiller
- slaapmiddel
- kalmeringsmiddel/angstremmer
- bloeddrukverlagend middel
- anti-depressiemiddel
- anti-histamine (tegen hooikoorts)
- middel tegen epilepsie
- middel tegen verkoudheid
- middel tegen ziekte van Parkinson
- anders, nl.

3. Hoe lang geleden voor het laatst?

<1u	<4u	<12u	<1wk	>1wk
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Gebruikt u weleens hasj, wiet of andere drugs?

nee (ga naar vraag 6)

ja, namelijk:

- hasj/wiet
- cocaïne
- heroïne
- morfine
- opium
- ecstasy
- amfetamine
- smart drugs
- LSD
- anders, nl.

5. Hoe lang geleden voor het laatst?

<1u	<4u	<12u	<1wk	>1wk
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Begeleid proefpersoon naar toilet voor afname urinemonster. Plak label met formuliernummer (goed checken!) op gevuld urinepotje en zet het in koelbox.

Resultaat: wel urinemonster

geen urinemonster; reden: proefpersoon wilde niet
 proefpersoon kon niet

7. Indien geen urinemonster verkregen, proefpersoon naar verpleegkundige brengen voor afname bloedmonster. Plak label met formuliernummer (goed checken!) op gevuld bloedbuisje en zet het in koelbox.

Resultaat: wel bloedmonster

geen bloedmonster; reden: proefpersoon wilde niet
 monstername lukte niet

Begeleid proefpersoon naar de politie voor alcoholtest; vul de vragen 8 t/m 12 van deel A in.

Bijlage 2

Screening en confirmatie van urinemonsters door de ZAMB

Drug screening in urine was performed by enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT[®] II Plus, Dade Behring, The Netherlands) using an ILab-600 clinical chemistry analyzer (Instrumentation Laboratory, The Netherlands). EMIT II Plus analysis is based on competition for drug antibody binding sites. Drug in the sample compete with drug in the Antibody Reagent (AR) that is labelled with rG6PDH. Active (unbound) rG6PDH enzyme converts the oxidized NAD in the Enzyme Reagent (ER) to NADH, resulting in a kinetic absorbance change that can be measured spectrophotometrically. For benzodiazepines a special high sensitivity protocol was used with on-line deglucuronidation.

Emit[®] II Plus ethanol assay is based on oxidation of ethanol in presence of alcoholdehydrogenase (ADH) with NAD to acetaldehyde. NAD is reduced to NADH, resulting in a kinetic absorbance change that can be measured spectrophotometrically.

Positive response thresholds were set at low values (limit of quantification), in order to avoid most false-negatives: amphetamines 300 ng/mL (d-methamphetamine), barbiturates 100 ng/mL (secobarbital), benzodiazepines 100 ng/mL (lormetazepam), cannabinoids 20 ng/mL (11-nor-D9-THC-9-COOH), cocaine and metabolites 150 ng/mL (benzoylecgonine), ethanol 20 mg/dL, methadone 150 ng/mL, opiates 150 ng/mL (morphine), tricyclic antidepressants 25 ng/mL (nortriptyline).

The risk of false-positive amphetamines and opiates was avoided by confirmation analysis of the positive urine samples with appropriate gas chromatography mass spectrometry (GC-MS) techniques. Sample pretreatment for amphetamine positives existed of solid phase extraction (SPE, NARC-2, Baker, The Netherlands) and derivatization of the amphetamine-analogues (amphetamine, methamphetamine, MDA, MDEA and MDMA,) with heptafluorbutyric acid (HFBA, Sigma, The Netherlands). For opiates (codeine, morphine and 6-monoacetylmorphine (6-MAM)) an enzymatic hydrolysis of the glucuronide metabolites was performed before SPE (NARC-2) and derivatization with bis-trimethylsilyl-trifluoroacetamide (BSTFA, Alltech, The Netherlands) took place. All chromatographic injections were done on a Hewlett Packard 6890 Series II GC-MS and Hewlett Packard 5973 mass selective detector (Agilent, The Netherlands).

Bijlage 3

Screening en confirmatie van bloedmonsters door het NFI

De detectielimieten en de therapeutische spiegels chromatografisch systeem

Aantoonbaar	Component	det.lim (mg/l)	therapeutische referentiewaarde (mg/l)	Matrix	referenti
+/-	Morfine	0,05	0,02(-0,12)	bloed	B/D
+	MDMA	0,03	0,05-0,35	bloed	B/D
+	Pipamperon	0,07	0,1-0,4	serum	1
+	Loprazolam	0,01	0,02	serum	2
+	Fluvoxamine	0,07	0,05-0,25	serum	1
+	Sertraline	0,05	0,1-0,8	bloed	1
+/-	Pimozide	0,05	0,001-0,2	serum	1
	Lormetazepam	0,05	0,001-0,01	serum	1
+	Codeïne	0,03	0,05-0,3	serum	1
+	Benzoylcgonine (b.e.)	0,05			B/D
+	Mirtazepine	0,03	0,02-0,1	serum	1
+	Bromazepam	0,02	0,08	serum	1
????	Zuclopentixol	0,05	0,02-0,2	serum	1
	Brotizolam	0,05			
+	Clobazam	0,02	0,1-0,4	serum	1
	6-M.A.M	0,07			
+	MDEA	0,03			
Zie b.e.	Cocaïne	0,07	0,05	serum	1
+	Promethazine	0,03	0,07-0,27	serum	1
+	Levomepromazine	0,03	0,03-0,15	serum	1
+	Nitrazepam	0,03	0,03-0,12	serum	1
+	Dealk.flurazepam	0,03	0,04-0,15	serum	1
	Cinnarizine	0,05	0,08	serum	2
+	Amfetamine	0,05	0,05-0,15	serum	1
+	Metoclopramide	0,01	0,04-0,11	serum	1
+	Zolpidem	0,01	0,06-0,12	serum	1
	Haloperidol	0,03	0,002-0,02	bloed	1
+	Amitriptyline	0,03	0,04-0,17	bloed	1
	Oxybutine	0,2			
	Clemastine	0,1			
	Flunarizine	0,1	0,025-0,2	serum	1
+	MDA	0,02			
+/-	Zopiclon	0,03	0,01-0,05	serum	1
+	Venlavaxine	0,03	0,03-0,17	plasma	1
	Paroxetine	0,1	0,01-0,08	serum	1
+	Methadon	0,1	0,1-0,33	bloed	1
+	Clomipramine	0,1	0,08-0,36	bloed	1
	Flunitrazepam	0,02	0,007-0,02	bloed	1
+	Diazepam	0,05	0,07-0,42	bloed	1
+	Olanzapine	0,05	0,05-0,1	serum	1
+	Tramadol	0,05	0,1-0,8	serum	1
	Ketotifen	0,02	0,0006	serum	2
+	Midazolam	0,03	0,08-0,25	serum	1
+	Oxazepam	0,05	0,17-2,2	bloed	1

	Deptropine	0,3			
+	Desm.diazepam	0,03	0,12-0,47	bloed	1
	Indomethacine	0,3	0,42-1,3	bloed	1
+/-	Metamfetamine	0,07			B/D
	Meth.Phenidaat	0,05			
+	Trazadon	0,01	0,8-2,0	serum	1
+	Chloordiazepoxide	0,02	0,7-2,0	serum	1
+/-	Alprazolam	0,03	0,01-0,06	serum	1
+	Lorazepam	0,02	0,02-0,25	serum	1
+	Temazepam	0,02	0,16-0,42	serum	1

Het Nederlands Forensisch Instituut (NFI) heeft de volgende technische informatie geleverd over de screening met HPLC:

Screening for drugs and pharmaceuticals was performed with HPLC. Serum was extracted with SPE (OASIS, Waters, The Netherlands). The samples were analysed on Waters Symmetry C8 column using an acetonitrile-phosphate gradient (TOXICOL).

All chromatographic injections were done on a W717 injector, a W600 pump and a 996 PDA detector (all from Waters, The Netherlands).

Screening was based on:

Gaillard, Y. & Pepin, G. (1997). Use of High-performance liquid chromatography with photodiode-array UV detection for the creation of a 600-compound library, application to forensic toxicology. J. Chromatography A, 763:149-163

Met betrekking tot de screening voor opiaten en cannabinoïden leverde het NFI de volgende informatie:

Drug screening for opiates and cannabinoïds in serum was performed by Enzyme ImmunoAssay (EIA) (COZART Bioscience Ltd., UK) using an CODA automated EIA analyzer (BIO-RAD, The Netherlands). Cozart EIA analysis is based on competition for drug antibody binding sites. Drug in the sample compete with drug that is labelled with horseradisch peroxidase. After incubating and washing a substrate (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) is added. After incubation the reaction is stopped and the absorbance measured spectrophotometrically.

Confirmation of opiates (codeine, morphine, 6-monoacetylmorphine (6-MAM) and normorfine) was performed with GC/MS after SPE (Bond-Elut Certify, Varian, The Netherlands) and derivatization with bis-trimethylsilyl-trifluoroacetamide (BSTFA, Alltech, The Netherlands). For quantification deuterated analogues from codeine and morfine (Cerilliant, obtained from Promochem, UK) were used as internal standards.

All chromatographic injections were done on a Hewlett Packard 6890 GC and Hewlett Packard 5973 mass selective detector (Agilent, The Netherlands).

Confirmation of cannabinoïds (delta-9-tetrahydrocannabinol, 11-hydroxy-delta-9-tertahydrocannabinol and 9-carboxy-11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol) was performed with GC/MS after extraction with SPE (Bond-Elut Certify, Varian, The Netherlands) and derivatization with

methyljodide (Merck, The Netherlands). For quantification deuterated analogues from delta-9-tetrahydrocannabinol and 9-carboxy-11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol (Cerilliant, obtained from Promochem, UK) were used as internal standards.

All chromatographic injections were done on a Hewlett Packard 6890 GC and Hewlett Packard 5973 mass selective detector (Agilent, The Netherlands). Confirmation of cannabinoids was based on:

Daldrup, T.; Musshoff, F. & Temme, O. (1995). Bestimmung von THC, 11-OH-THC und THC-COOH in Serum oder Blut, GTFCh-Symposium Mosbach 1995 (Hrsg. Daldrup, T. & Musshoff, F.). Verlag Dieter Helm, Heppenheim: 194-205.

Bijlage 4

Methodologische beschouwing 'odds ratio'-analyse

Drs. M.J. Koornstra

In deze beschouwing wordt eerst de relatie besproken tussen de aard van onderzoeksopzetten voor 'odds ratio'-analyses en de aard van inferenties die er uit kunnen worden afgeleid. Vervolgens wordt de analyse met een 'odds ratio' geplaatst in het kader van meer algemene methoden om kruistabellen te analyseren. Daarbij wordt de equivalentie gedemonstreerd van een 'odds ratio' met de interactie-effecten van twee andere methoden voor de analyse van kruistabellen met twee tweedelingen. Daarna worden de statistische en inferentiemogelijkheden van de drie analysemethoden vergeleken. Ook wordt aangegeven hoe met een andere analysemethode de beperkingen van de 'odds ratio'-analyse kunnen worden voorkomen. Tot slot volgen samenvattende conclusies.

Aard van onderzoeksopzet en inferentie

In het algemeen betreft de 'odds ratio' een verhouding tussen twee ratio's. Elk van die ratio's bestaat uit een identieke tweedeling van twee verschillende steekproeven of uit een identieke tweedeling van twee delen van één steekproef (Fleiss, 1981). De uitkomst kan worden geïnterpreteerd als een proportioneel effect voor het verschil tussen de ene en de andere tweedeling. Bij één in tweeën gedeelde steekproef is het een proportioneel interactie-effect tussen de beide tweedelingen. In dat geval is de grootte van het effect een schatting van een kenmerk voor de populatie waaruit de steekproef is getrokken. Een aselechte steekproef van gewonden bij ongevallen met tenminste één motorvoertuig kan bijvoorbeeld worden onderverdeeld naar tijdstip van het ongeval (dag/nacht) en naar type ongeval (enkelvoudig/meervoudig). Het interactie-effect van de 'odds ratio' geeft dan aan, in welke mate de vier aantallen gewonden afwijken van de voorspelde aantallen. De voorspelde aantallen zijn het product van het totale aantal gewonden en de proporties gewonden in de betreffende tweedelingen (randtotalen) van de kruistabel. Een zelfde interpretatie kan niet zonder meer worden gegeven aan het proportioneel effect voor het verschil tussen de tweedelingen van twee verschillende steekproeven, die getrokken zijn met tenminste één verschillend kenmerk. Vaak gaat het om een selectieve (bijv. gewonde bestuurders) en een aselechte steekproef uit dezelfde populatie (aan het verkeer deelnemende bestuurders). Beide steekproeven worden op identieke wijze in tweeën gedeeld naar één bepaald kenmerk (bijv. niet/wel drugsgebruik) of naar diverse kenmerken (bijv. niet/wel alcoholgebruik, niet/wel cannabisgebruik, niet/wel cocaïnegebruik, etc.). De 'odds ratio' wordt dan vaak geïnterpreteerd als het proportioneel verschileffect van het tweedelingskenmerk op het selectiekenmerk (in het voorbeeld: het effect van drugsgebruik op de letselskansen van bestuurders). Maar het selectiekenmerk van de ene steekproef kan gecorreleerd zijn met andere kenmerken (bijv.: jeugdige bestuurders hebben een grotere kans gewond te raken). Hierdoor zal de grootte van het gevonden proportionele verschileffect niet alleen worden bepaald door het tweedelingskenmerk, maar ook door de eventuele selectiegecorreleerde kenmerken.

In het geval van een vierdeling van één steekproef wordt veelal het proportionele interactie-effect van die steekproef voorafgaand aan een interventie vergeleken met het proportioneel interactie-effect van dezelfde of een vergelijkbare steekproef na een interventie. Het proportionele verschil in proportioneel interactie-effect wordt dan geïnterpreteerd als een causaal effect van de interventie op de vierdeling. Bijvoorbeeld: men deelt het aantal letselgevallen met tenminste één motorvoertuig onder in vier groepen door tweedelingen naar dag/nacht en naar enkelvoudig/meervoudig, zowel in het jaar voor als na de invoering van motorvoertuigverlichting overdag (MVO). Het MVO-effect, dat alleen betrekking heeft op de meervoudige letselgevallen overdag, wordt bepaald door het proportionele verschil in de 'odds ratios' voor het jaar voor en het jaar na de invoering van MVO. Immers, in de 'odds ratio' vallen de hoofdeffecten van de rij- en kolomtweedelingen voor dag/nacht en enkelvoudig/meervoudig weg in de 'odds ratio' per jaar (de deling van de ratio der aantallen in de tweedeling der rijen of kolommen). Door de deling van de 'odds ratios' van de twee jaren valt ook het hoofdeffect van de voor/na-tweedeling weg, alsmede de interacties tussen de tweedelingen van dag/nacht met voor/na en van enkelvoudig/meervoudig met voor/na. De deling van de 'odds ratios' voor het jaar vóór en het jaar na de invoering van MVO geeft dus aan of de veronderstelde interactie van dag/nacht met enkelvoudig/meervoudig verandert. Zo ja, dan wordt dat gezien als een causaal proportioneel effect van MVO op de relatieve frequentie van de meervoudige letselgevallen overdag. De zwakte van deze interpretatie is dat de interactie ook beïnvloed kan zijn door een ander kenmerk dan MVO, bijvoorbeeld nachtelijke gladheid die in het ene jaar veel en in het andere jaar weinig voorkomt. In een jaar met veel nachtelijke gladheid kunnen er 's nachts minder enkelvoudige letselgevallen en meer enkelvoudige ongevallen met uitsluitend materiële schade plaatsvinden. Dat zou een andere verklaring van de gewijzigde interactie dag/nacht met enkelvoudig/meervoudig opleveren (Koorstra et al., 1997).

In het geval van een identieke tweedeling van twee verschillende steekproeven kan, afhankelijk van de aard van die steekproeven, het verkregen proportionele interactie-effect al dan niet als een causaal effect worden geïnterpreteerd. De analyse kan diverse onderzoeksopzetten betreffen:

1. een tweedeling van een steekproef vóór interventie en een identieke tweedeling van een vergelijkbare steekproef na interventie;
2. een tweedeling van een selectieve steekproef van populatie-eenheden naar één of meer onderzoeksrelevante kenmerken met uitsluiting van andere onderzoeksrelevante kenmerken, en een identieke tweedeling van een aselechte steekproef van populatie-eenheden;
3. een tweedeling van een selectieve steekproef van populatie-eenheden naar één of meerdere relevante kenmerk(en) zonder uitsluiting van andere onderzoeksrelevante kenmerken, en een identieke tweedeling van een aselechte steekproef van populatie-eenheden.

Het proportionele effect van de 'odds ratio' betreft in geval 1 een causaal te interpreteren effect van de interventie op de tweedeling, als er tenminste geen andere kenmerken correleren met de interventie.

In geval 2 kan ook sprake zijn van een causaal te interpreteren effect van één of meer relevante tweedelingskenmerken op het selectiekenmerk van de ene steekproef. De tweedeling kan bijvoorbeeld het gebruik (niet/wel) betreffen van bepaalde psychoactieve stoffen die het letselrisico beïnvloeden, zoals alcohol en/of cocaïne, met uitsluiting van het gebruik van andere psychoactieve stoffen. De vergelijking betreft enerzijds een selectieve steekproef van gewonde bestuurders en anderzijds een aselechte steekproef van aan het verkeersdeelnemende bestuurders. Als er geen andere selectiegecorreleerde kenmerken zijn, kan de 'odds ratio' dan het proportionele causale effect van alcohol- of cocaïne- of gecombineerd alcohol- en cocaïnegebruik op het letselrisico representeren van bestuurders die uitsluitend deze stoffen gebruiken.

In onderzoeksopzet 3 vergelijkt men een selectieve en een aselechte steekproef met betrekking tot een tweedeling voor één onderzoeksrelevant kenmerk, zonder uitsluiting van alle andere relevante tweedelingskenmerken. Hier betreft het wel weer een proportioneel

verschil-effect van een tweedelingskenmerk tussen de selectieve en de aselechte steekproef. Maar een causale interpretatie is niet meer mogelijk, omdat ook andere relevante kenmerken in meer of mindere mate van invloed kunnen zijn of het gevonden proportionele verschil-effect. Als het bijvoorbeeld dezelfde selectieve en aselechte steekproeven van gewonde respectievelijk aan het verkeer deelnemende bestuurders betreft, en het tweedelingskenmerk niet/wel cocaïnegebruik zonder uitsluiting van gecombineerd alcohol- en cocaïnegebruik is, dan representeert het proportionele effect van de 'odds ratio' niet het causale effect van cocaïnegebruik op het letselrisico, maar het proportionele effect van cocaïnegebruik dat partieel gekenmerkt wordt door alcoholgebruik. Een hypothetisch voorbeeld kan dit verduidelijken. Als de selectieve steekproef bestaat uit gewonde bestuurders in weekendnachten en deze selectie wordt gekenmerkt door:

- 50% alcoholgebruik zonder cocaïne,
- 10% cocaïnegebruik zonder alcohol, en
- 20% combinatiegebruik,

terwijl een aselechte steekproef van bestuurders in weekendnachten wordt gekenmerkt door:

- 25% alcoholgebruik zonder cocaïne,
- 5% cocaïne gebruik zonder alcohol, en
- 5% combinatiegebruik,

dan zal het proportionele effect van cocaïnegebruik zonder uitsluiting van alcoholgebruik op het verschil tussen de selectieve en de aselechte steekproef groter zijn dan het causale effect van cocaïnegebruik in een analyse met onderzoeksopzet 2, waarin het uitsluitend gebruik van cocaïne in beide steekproeven wordt vergeleken. Immers, onder de gegeven aannamen zal de populatiesteekproef in de derde onderzoeksopzet worden gekenmerkt door proporties van

$$0,25 \text{ (25\% alcohol)} + 0,05 \text{ (5\% cocaïne + alcohol)} = 0,30 \text{ voor alcohol en}$$

$$0,05 \text{ (5\% cocaïne)} + 0,05 \text{ (5\% cocaïne + alcohol)} = 0,10 \text{ voor cocaïne,}$$

terwijl de selectieve steekproef wordt gekenmerkt door

$$0,50 \text{ (50\% alcohol)} + 0,20 \text{ (20\% alcohol + cocaïne)} = 0,70 \text{ voor alcohol en}$$

$$0,10 \text{ (10\% cocaïne)} + 0,20 \text{ (20\% cocaïne + alcohol)} = 0,30 \text{ voor cocaïne.}$$

Dus de 'odds ratio' voor wel en geen cocaïnegebruik in opzet 3 levert $(0,30/0,70)/(0,10/0,90) = 3,85$ ofwel een effect op het letselrisico van 285%. In onderzoeksopzet 2 met alcohol als de enig andere relevante drug levert de 'odds ratio' voor cocaïnegebruik zonder alcohol $(0,10/0,90)/(0,05/0,95) = 2,11$ of wel een letselrisico-effect van 111%. Voor wel en geen alcoholgebruik en cocaïne als enige andere drug zijn de 'odds ratios' $(0,70/0,30)/(0,30/0,70) = 5,44$ in opzet 3 en $(0,50/0,50)/(0,25/0,75) = 3,0$ in opzet 2. Het sterkere effect in de derde onderzoeksopzet dan in de tweede is het gevolg van het niet uitsluiten van combinatiegebruik in opzet 3. Niettemin geeft het proportionele effect uit de 'odds ratio' in deze hypothetisch geconstrueerde derde onderzoeksopzet aan dat de letselkans 74% $(1/3,85=0,26)$ lager zou zijn als er geen cocaïnegebruik (en dus ook geen combinatiegebruik van cocaïne en alcohol) zou zijn in de populatie van bestuurders in weekendnachten. Voor geen alcoholgebruik (en dus geen combinatiegebruik van alcohol en cocaïne) is dat reductiepercentage 82% $(1/5,44=0,18)$. Dit soort inferenties over een effect op de populatie zijn zinvol, maar er kunnen geen inferenties worden getrokken over het causale effect van cocaïne- of alcoholgebruik, omdat het effect van aanwezig combinatiegebruik onbekend is. Dit kan wel met onderzoeksopzet 2, waarin het hypothetisch monocausale risicoverhogende effect op de gemiddelde individuele bestuurder in weekendnachten berekend zou zijn als 111% voor cocaïnegebruik en 200% voor alcoholgebruik en 375% voor combinatiegebruik {want de 'odds ratio' is $(0,20/0,80)/(0,05/0,95) = 4,75$ }.

In verkeersveiligheidsonderzoek, waarin de vraagstelling de risicoverhogende effecten van (eventueel te verbieden) drugs op individuele bestuurders (want eventueel te betrappen en te bestraffen voor een risicoverhogend druggebruik) betreft, zijn causale inferenties nodig en kan niet worden volstaan met inferenties over populatie-effecten. Dit kan met name niet, als het dominante combinatiegebruik van een bepaalde drug risicoverhogend is en het gebruik van de drug op zich niet. In dat geval moet immers niet die drug worden verboden en opgespoord bij controle van bestuurders, maar de andere drug die dominant in het

combinatiegebruik voorkomt. Maar in gezondheidsonderzoek naar de effecten van geneesmiddelen ter bestrijding van medische klachten is het juist wel zinvol onderzoek te doen naar populatie-effecten van geneesmiddelengebruik, en is onderzoeksopzet 3 de meest geëigende. Een bepaald geneesmiddel wordt immers vaak in combinatie met een of meer andere geneesmiddelen gebruikt.

De inferenties die kunnen worden getrokken uit 'odds ratio'-analyses van twee steekproeven met een tweedeling, zijn dus sterk afhankelijk van de aard van de tweedeling in de onderzoeksopzet.

Er zijn echter ook andere problemen voor inferenties uit onderzoeksopzetten die met de 'odds ratio' worden geanalyseerd. Vaak zijn de steekproeven van de tweedelingen niet zonder meer vergelijkbaar en wordt door weging voor proportionele verschillen tussen de steekproefklassen van de onderscheidingen die correleren met het selectiekenmerk, getracht de vergelijkbaarheid te herstellen. Afhankelijk van de betrouwbaarheid van die weging kan dat tot eenduidiger te interpreteren effecten leiden. Maar de gebruikelijke statistische toetsing wordt door een weging ongeldig, als men de foutenvariantie van de weging niet kent.

Bovendien gaat de gebruikelijke statistische toetsing van de 'odds ratio' uit van een theoretisch veronderstelde Chi-kwadraatverdeling voor de aantallen in de tweedelingen of vierdeling, terwijl de werkelijke toevalsvariantie vaak groter is (als gevolg van niet gecontroleerde maar wel relevante factoren). Bij voor/na-studies met vierdelingen geldt dat voor de onbekende factoren die de aantallen voor en na interventie kunnen beïnvloeden, en bij twee steekproeven met een identieke tweedeling geldt dat voor onbekende factoren die de aantallen in de selectieve steekproef kunnen beïnvloeden. Deze problemen kunnen worden ondervangen door vergelijkbare onderzoeksopzetten te analyseren met andere methoden, die tenminste dezelfde effecten bepalen en een empirische schatting van de foutenvariantie toestaan.

Equivalenten effecten in andere analysemethoden met toetsingsverschillen

Diverse analysemethoden leveren dezelfde proportionele effecten als 'odds ratio'-analyses, maar worden dan met andere namen aangeduid (log-lineaire analyse en logistische regressie-analyse), ook als ze toegepast worden op dezelfde twee- of viertallen als de 'odds ratio'-analyse en dan identieke effecten meten. Dit wordt duidelijk uit de volgende algebraïsche beschrijving van de log-lineaire analyse, de logistische analyse en de 'odds ratio'-analyse van dezelfde aantallen in een tabel met tweedelingen.

Stel we hebben het volgende design van vier aantallen met randtotalen die als N met indexen voor hun rij- en kolomplaats worden weergegeven:

N_{11}	N_{12}	N_{1-}
N_{21}	N_{22}	N_{2-}
N_{-1}	N_{-2}	N

Het log-lineaire analysemodel (Knokke & Burke, 1980) beschrijft:

$$\ln(N_{11}) = x_0$$

$$\ln(N_{12}) = x_0 + x_1$$

$$\ln(N_{21}) = x_0 + x_2$$

$$\ln(N_{22}) = x_0 + x_1 + x_2 + x_{12}$$

Dit geeft vier vergelijkingen voor een vierdeling van een steekproef of voor een tweedeling in kolommen die aan- en afwezigheid van een kenmerk weergeven (al of niet onder uitsluiting van andere relevante kenmerken) en waarin de rijen een aselechte en een selectieve

steekproef vormen. De vier onbekende x-parameters kunnen dus opgelost worden, en omdat er evenveel vergelijkingen zijn als onbekenden, is er geen afwijking tussen oplossing en observaties. Parameter $\exp(x_0)$ wordt bepaald door de grootte van de aantallen, $\exp(x_2)$ geeft het effect van proportionele rijverschillen voor steekproefgrootte, $\exp(x_1)$ het effect van proportionele kolomverschillen voor aan- en afwezigheid van een kenmerk en $\exp(x_{12})$ het interactie-effect van rij met kolom als proportionele afwijking van N_{22} van de predictie met $\exp(x_0 + x_1 + x_2)$ als effect van aan- en afwezigheid van een kenmerk op het kenmerk van de steekproefselectie. Als het een vierdeling van een steekproef betreft, kunnen de parameters anders worden toegekend aan de aantallen, waarbij de rij- en kolomeffecten de verhouding van eerste en tweede of van tweede en eerste rij of kolom weergeven en een interactieterm voor N_{11} of N_{12} of N_{21} ontstaat. Hieruit moge blijken dat het voor een vierdeling van een steekproef arbitrair is, waaraan de interactie wordt toegekend, hetgeen interpretaties van de interactie bemoeilijkt als er a priori geen éénduidige oorzaak voor is.

Het logistische analysemodel (Fleiss, 1981) beschrijft voor $P_1 = N_{12}/N_{-1}$ en $P_2 = (N_{22}/N_{-2})$

$$\ln[P_1/(1-P_1)] = \ln[(N_{12}/N_{-1})/(N_{11}/N_{-1})] = \ln(N_{12}) - \ln(N_{11}) = x_1$$

$$\ln[P_2/(1-P_2)] = \ln[(N_{22}/N_{-2})/(N_{21}/N_{-2})] = \ln(N_{22}) - \ln(N_{21}) = x_1 + x_{12}$$

waarbij de toepassing van de termen uit het log-lineaire model de uitkomst in deze parameters geeft. Uit deze twee vergelijkingen kunnen dezelfde proportionele parameters $\exp(x_1)$ voor de tweedeling in kolommen en $\exp(x_{12})$ als interactie van steekproefkenmerk (rijverschil) met de tweedeling (kolomverschil), terwijl x_2 en x_0 uit de logaritmische

vergelijkingen wegvallen. Als het een vierdeling betreft, kan door verwisseling van rijen met kolommen op dezelfde wijze $\exp(x_2)$ en $\exp(x_{12})$ worden opgelost, terwijl dan x_1 en x_0 wegvallen. Aangezien $\exp(x_0)$ de grootte van de steekproef voor de vierdeling betreft, is die parameter niet van belang voor enige interpretatie.

Het 'odds ratio'-analysemodel beschrijft met de 'odds ratio' direct een interactieparameter, omdat

$$(N_{22}/N_{21})/(N_{12}/N_{11}) = \exp(x_{12})$$

hetgeen volgt door de logaritme te nemen en de termen van het log-lineaire model toe te passen. Hieruit blijkt dat het logistisch model en de 'odds ratio' equivalente oplossingen leveren voor het interactie-effect, evenals het log-lineaire model.

Vergelijking van analysemethoden

Het log-lineaire model is het meest algemene model. Weliswaar is ook het logistische model uitbreidbaar tot meer tweedelingen van de aselechte en de selectieve steekproef en tot meer dan twee rijen in de kruistabel. Maar alleen het log-lineaire model kan ook meer dan twee kolommen en kruistabellen met meer dan twee dimensies beschrijven. Voor elke dimensie worden dan de betreffende indelingsparameters met hun (eerste- en eventueel hogere-orde-) interactieparameters in de vergelijkingen voor de aantallen per cel opgenomen. Indien het logistische of log-lineaire model kan worden beschreven met meer vergelijkingen dan parameters, kan tevens een schatting van de foutenvariantie worden gemaakt. Deze foutenvariantie behoort nimmer kleiner te zijn dan de Chi-kwadraatverdeling zou aangeven. Als dat wel het geval is, is er sprake van een zogenaamd overgedetermineerd model waarin te veel parameters met insignificante effecten van toevalverschillen zijn opgenomen. Stel dat we meer dan twee relevante indelingen hebben voor een aselechte en een selectieve steekproef (bijv. van aan het verkeer deelnemende en van gewonde bestuurders), waarbij de eerste twee kolommen de eenheden betreffen zonder enig en met uitsluitend één bepaald onderzoeksrelevant kenmerk (bijv. geen gebruik van een psychoactieve stof respectievelijk uitsluitend alcoholgebruik), de derde kolom uitsluitend eenheden met één ander onderzoeksrelevant kenmerk (bijv. uitsluitend cocaïnegebruik) betreft, een vierde kolom uitsluitend

eenheden van overige relevante kenmerken (bijv. gebruik van andere stoffen dan alcohol en cocaïne) betreft, een vijfde kolom de combinatie van de eerste twee relevante kenmerken (alcohol- en cocaïnegebruik), een zesde kolom de combinatie van het tweede kenmerk en alle andere kenmerken dan het derde kenmerk (alcohol en andere stoffen dan cocaïne) en de zevende kolom de combinaties van het derde kenmerk en andere kenmerken dan het tweede kenmerk (cocaïne en andere drugs dan alcohol).

N_{11}	N_{12}	N_{13}	N_{14}	N_{15}	N_{16}	N_{17}
N_{21}	N_{22}	N_{23}	N_{24}	N_{25}	N_{26}	N_{27}
N_1	N_2	N_3	N_4	N_5	N_6	N_7

Het log-lineaire analyse model voor de gegeven steekproeven kan dan beschreven worden als:

$$\begin{aligned} \ln(N_{11}) &= x_0 \\ \ln(N_{21}) &= x_0 + x_1 \\ \ln(N_{12}) &= x_0 + x_2 \\ \ln(N_{22}) &= x_0 + x_1 + x_2 + x_{12} \\ \ln(N_{13}) &= x_0 + x_3 \\ \ln(N_{23}) &= x_0 + x_1 + x_3 + x_{13} \\ \ln(N_{14}) &= x_0 + x_4 \\ \ln(N_{24}) &= x_0 + x_1 + x_4 + x_{14} \\ \ln(N_{15}) &= x_0 + x_2 + x_3 \\ \ln(N_{25}) &= x_0 + x_1 + x_2 + x_3 + x_{123} \\ \ln(N_{16}) &= x_0 + x_2 + x_4 \\ \ln(N_{26}) &= x_0 + x_1 + x_2 + x_4 + x_{124} \\ \ln(N_{17}) &= x_0 + x_3 + x_4 \\ \ln(N_{27}) &= x_0 + x_1 + x_3 + x_4 + x_{134} \end{aligned}$$

Dit geeft 14 vergelijkingen met 11 parameters. De 11 onbekende x-parameters kunnen dan worden opgelost onder minimalisatie van het Chi-kwadraatresidu of onder maximalisatie van de zogenaamde log-likelihood. Computerprogramma's om dit te doen zijn te vinden in het GLIM-pakket (McGullagh & Nelder, 1986) of in het GENMOD-programma van het SAS-pakket (SAS, 1993).

Beide programma's geven tevens de standaarddeviatie van de parameters, alsmede hun significantietoetsing en de foutenvariantie van het gespecificeerde model.

Parameter $\exp(x_0)$ geeft het effect weer van de grootte van de aantallen, $\exp(x_1)$ het rij-effect van het grootteverschil tussen de aselechte en de selectieve steekproef, $\exp(x_2)$, $\exp(x_3)$ en $\exp(x_4)$ de kolomeffecten van de grootte voor de groepen met de onderscheiden kenmerken in beide steekproeven, terwijl $\exp(x_{12})$, $\exp(x_{13})$ en $\exp(x_{14})$ alsook $\exp(x_{123})$, $\exp(x_{124})$ en $\exp(x_{134})$ de interactie-effecten van het betreffende kolomkenmerk met het (steekproef)selectiekenmerk geven.

De afwijking tussen oplossingswaarden en observatieaantallen geeft een schatting van de foutenvariantie. In dit geval heeft de foutenvariantie 3 vrijheidsgraden. Het kan tevens blijken

dat parameter x_{123} (of ook andere parameters met drie indexen) niet significant verschilt van de som van x_{12} en x_{13} {het proportionele effect van de combinatie is dan het multiplicatieve effect van beide effecten $\exp(x_{12} + x_{13}) = \exp(x_{12}) \cdot \exp(x_{13})$ }, waarna die parameter kan worden vervangen door reeds te schatten parameters. Hierdoor blijven er meer vrijheidsgraden over voor de foutenvariantie, hetgeen de kracht van de statistische analyse verhoogt. Er zijn ook andere mogelijkheden om meer resterende vrijheidsgraden te verkrijgen. Als er bijvoorbeeld drie groepen van alcoholgebruik worden onderscheiden die verschillen in de mate van gemeten BAG (bijv. laag, gemiddeld en hoog BAG), dan kan de parameter voor elk van de drie groepen ook worden vervangen door een functie van het BAG-niveau, waar de proportionele functie (x_2 maal het BAG-niveau) in het log-lineaire model een exponentieel verband tussen letselrisico en BAG-niveau impliceert. Omdat bekend is, dat dat inderdaad zo is, ontstaat er geen significant verschil met de analyse zonder vervanging van niveau-parameters door de proportionele functie van het niveau. Dit kan ook in de kolommen voor combinaties met alcohol worden toegepast door de parameter voor het alcoholeffect te vervangen door x_2 maal het gemiddelde BAG-niveau dat voor die combinatie gemeten wordt. In dat geval is er weer één parameter voor alcohol te schatten, terwijl er twee vergelijkingen meer zijn, hetgeen nog eens twee extra vrijheidsgraden en een betrouwbaarder schatting van de alcoholparameter oplevert. Het voordeel van deze log-lineaire analyse is niet alleen dat de foutenvariantie empirisch kan worden geschat. Maar door eventuele toevoeging van vergelijkingen voor combinatie-effecten als functie van reeds te schatten parameters (zowel als van vergelijkingen voor te splitsen groepen met verschillende niveaus van middelen-gebruik met een parameter voor de functie van het niveau) kunnen de afzonderlijke effecten betrouwbaarder worden geschat, omdat meerdere vergelijkingen (alle met relevante informatie) voor de schatting van de relevante parameters worden gebruikt. Het logistisch model kent deze voordelen niet of maar ten dele.

Het logistisch analysemodel (Fleiss, 1981) beschrijft hier weer voor $P_1 = N_{21}/N_1$, $P_2 = N_{22}/N_1$ etc.

$$\begin{aligned} \ln[P_1/(1-P_1)] &= \ln(N_{21}) - \ln(N_{11}) = x_1 \\ \ln[P_2/(1-P_2)] &= \ln(N_{22}) - \ln(N_{12}) = x_1 + x_{12} \\ \ln[P_3/(1-P_3)] &= \ln(N_{23}) - \ln(N_{13}) = x_1 + x_{13} \\ \ln[P_4/(1-P_4)] &= \ln(N_{24}) - \ln(N_{14}) = x_1 + x_{14} \\ \ln[P_5/(1-P_5)] &= \ln(N_{25}) - \ln(N_{15}) = x_1 + x_{123} \\ \ln[P_6/(1-P_6)] &= \ln(N_{26}) - \ln(N_{16}) = x_1 + x_{124} \\ \ln[P_7/(1-P_7)] &= \ln(N_{27}) - \ln(N_{17}) = x_1 + x_{134} \end{aligned}$$

zoals de toepassing van de termen uit het log-lineaire model aangeeft. Hier berekent men 7 parameters uit 7 vergelijkingen en men kan dus geen empirische schatting van de foutenvariantie maken, tenzij er parameters zijn die als functie van andere parameters (en/of als functie van gebruiksniveau voor te splitsen niveaugroepen) kunnen worden geschreven. Als bijvoorbeeld $x_{123} = x_{12} + x_{13}$ zou opgaan, dan zouden er 6 parameters en 7 vergelijkingen zijn, hetgeen dan 1 vrijheidsgraad voor een empirische schatting van de foutenvariante oplevert, tegen 4 vrijheidsgraden in het overeenkomstige log-lineaire model. Het is natuurlijk ook mogelijk om zes keer een 'odds ratio' uit te rekenen met betrekking tot de eerste kolom en iedere andere kolom voor de schatting van $\exp(x_{12})$, $\exp(x_{13})$, $\exp(x_{14})$, $\exp(x_{123})$, $\exp(x_{124})$ en $\exp(x_{134})$. Het geschatte effect is dan gelijk is aan de exponent van het paarsgewijze verschil van de eerste en de andere logistische vergelijkingen, waaruit moge blijken dat de zes 'odds ratios' alle afhankelijk zijn van dezelfde foutenvariantie in de eerste

kolom. Als er geen resterende vrijheidsgraden zijn, rest er slechts de theoretisch aanname van een Chi-kwadraatverdeling voor de significantie toetsing der effecten, welke toetsingen voor meerdere parameters dan niet onafhankelijk zijn. Aangezien bovendien de foutenvariantie vaak groter is dan de Chi-kwadraat (zogenaamde overdispersie), zal men vaker iets significant noemen dan het in werkelijkheid is, terwijl er geen onafhankelijke significantieuitspraken over meerdere parameters worden gedaan.

Voor de vergelijking van de tweedelingen van de aselechte en de selectieve steekproef geldt tevens dat het selectiekenmerk vaak is gecorreleerd met andere populatiekenmerken (bijv. leeftijdsklasse en letselrisico). Om te voorkomen dat inferenties over het effect op het selectiekenmerk feitelijk betrekking hebben op effecten van gecorreleerde selectiekenmerken, wordt vaak een weging toegepast op subaantallen die corresponderen met het selectiegecorrigeerde kenmerken. De weging corrigeert voor de proportionele verschillen in aandelen in de aselechte en selectieve steekproef (bijv. een weging die corrigeert voor verschillen in proportie van leeftijdsgroepen tussen gewonde en aan het verkeer deelnemende bestuurders). Zoals gezegd, verstoort deze weging voor een 'odds ratio'-analyse de geldigheid van de statistische toets op basis van de theoretische Chi-kwadraatverdeling, tenzij de foutenvariantie van de weging bekend zou zijn. De foutenvariantie wordt dan toegevoegd als overdispersie van de Chi-kwadraatverdeling, waartegen anderszins wordt getoetst. De weging verhoogt dus wel de geldigheid van de inferentie (geen effect van andere verschillen tussen populatie en selectieve steekproef), maar bemoeilijkt de bepaling van de significantie van effecten. Het is in het algemeen aan te bevelen om het log-lineaire model te formuleren voor elk van de subaantallen waarvoor men anderszins zou wegen en waarin elke tweedeling der subaantallen met een parameter voor het betreffende subaantal van de covariaat wordt voorzien, zo mogelijk ook voor interacties met de onderzoekenkenmerken. Feitelijk hebben we dan een derde dimensie (of meer dimensies, als er meer wegingsfactoren zijn) aan de kruistabel toegevoegd. Dit vergt wel een zodanige grootte van de steekproeven dat er geen lege cellen voorkomen (aangezien $\ln(0)$ oneindig negatief is). Bij weinig lege cellen kunnen deze van een waarde van 0,375 (Bartlett-aanpassing) of 0,5 (Yates-aanpassing) worden voorzien om de informatie over de afwezigheid van die combinaties te behouden. Maar dan zouden er ook zonder vergelijkingen met lege cellen voldoende vrijheidsgraden moeten resteren om een betrouwbare parameterschatting te blijven krijgen.

De log-lineaire analyse geeft dan naast de te meten effecten ook de effecten der covariaten (en hun interacties), terwijl het stelsel van vergelijkingen tevens een betere empirische schatting van de foutenvariantie toestaat met veel meer resterende vrijheidsgraden. Dit heeft meerdere voordelen:

- de betrouwbaarheid van de relevante parameterschattingen neemt toe (meerdere vergelijkingen voor de schatting van dezelfde parameter verkleinen de verdelingswijdte voor de parameter);
- de empirische overdispersie van de foutenvariantie boven het Chi-kwadraat residu kan met meer resterende vrijheidsgraden worden geschat;
- de geldigheid van de toetsing blijft bestaan en de power van de toetsing neemt toe door de toename van de resterende vrijheidsgraden voor de geschatte foutenvariantie;
- de rijkheid aan geschatte parameters, door toevoeging van secundaire parameters voor effecten van en interacties met covariaten, geeft meer inzicht in de afhankelijkheden van de primaire effecten.

Als de weging relevant is, moeten de parameters voor de covariaten significant zijn. En als de weging correct is uitgevoerd, mogen de relevante effectschattingen met de gewogen aantallen in de 'odds ratio'-analyse niet significant verschillen van dezelfde effectschattingen in het multivariate log-lineaire analysemodel zonder weging.

Conclusies

- Als men inferenties wil trekken over het causale effect van elk der onderzoeksrelevante kenmerken (en van combinaties) op een selectiekenmerk, dient men aantallen in indelingen van een aselecte en selectieve steekproef te vergelijken, waarbij die indelingen gekenmerkt worden door de afwezigheid van alle onderzoeksrelevante kenmerken en de aanwezigheid van uitsluitend één relevant onderzoekskenmerk (of een bepaalde combinatie van kenmerken) voor de eenheden van beide steekproeven.
- Als men inferenties wil trekken over het populatie-effect van een onderzoekskenmerk op een selectiekenmerk, dient men aantallen in indelingen van een aselecte en een selectieve steekproef te vergelijken, waarbij die indelingen gekenmerkt worden door de af- en aanwezigheid van één relevant onderzoekskenmerk zonder uitsluiting van andere relevante kenmerken voor de eenheden van beide steekproeven.
- Voor het analyseren van effecten van meerdere kenmerken op een selectiekenmerk is het methodologisch juist om niet een aantal keren de 'odds ratio' te berekenen en te toetsen op significantie, noch het logistisch model toe te passen, maar het log-lineaire model te gebruiken. Hoewel de effecten van indelingskenmerken op het verschil tussen aselecte en selectieve steekproef identiek zijn in de drie methoden, heeft het log-lineaire model het voordeel dat de variantie van de parameters en de residu-variantie van het model empirisch kunnen worden bepaald, hetgeen een juiste significantietoets voor parameters oplevert. De overeenkomstige parameter-toetsing voor de 'odds ratio'-analyse, en vaak ook voor de logistische analyse, is gebaseerd op de theoretische aanname van een Chi-kwadraat verdeling der aantallen. Er is echter vaak een zogenaamde overdispersie aanwezig, die impliceert dat men significante resultaten zou kunnen vinden die feitelijk niet significant zijn.
- Als er andere dan de relevante indelingskenmerken zijn die correleren met het verschil tussen aselecte en selectieve steekproeven, dient men waar mogelijk te wege voor de correctie van proportionele verschillen tussen de groepsaantallen van de gecorreleerde kenmerkgroepen in de aselecte en selectieve steekproeven. Dit voorkomt dat men effecten bepaalt die vertekend worden door invloeden van de andere gecorreleerde kenmerken. De toetsing dient dan rekening te houden met de foutenvariantie van de weging. Als de foutenvariantie van de weging onbekend is, is een juiste toetsing niet meer mogelijk. Het is dan aan te bevelen om een log-lineair model zonder weging te specificeren voor kruistabellen waarin de groepsindeling van de gecorreleerde kenmerken additionele dimensies vormen, en waarin parameters voor de groepsklassen van kenmerken en hun (eerste-orde-)interacties met de onderzoeksrelevante kenmerken worden opgenomen. Dit vereist wel een zodanige grootte van de steekproeven dat er in de meerdimensionale tabel geen of zeer weinig lege cellen ontstaan.

Referenties

- Fleiss, J.L. (1981). Statistical methods for rates and proportions. John Wiley & Sons, New York.
- Knokke, D. & Burke, P.J. (1980). Log-linear models. Sage Publishers, Beverly Hills.
- Koornstra, M.J., Bijleveld, F.D. & Hagenzieker, M.P. (1997). The safety effect of daytime running lights. R-97-36. SWOV, Leidschendam.
- McGullagh, P. & Nelder, J.A. (1986). Generalized linear models. Chapman & Hall, London.
- SAS (1993). SAS Technical report P-243, SAS>STAT Software: the GENMOD procedure. Release 6.09. SAS Institute Inc., Cary, NC.

Bijlage 5

Aangetroffen combinaties van stoffen in gewonde resp. niet-gewonde bestuurders

In onderstaande tabellen is weergegeven, welke combinaties van drugs, geneesmiddelen en/of alcohol in de gewonde en niet-gewonde bestuurders zijn aangetroffen.

Monster-nummer	Type monster	Aangetroffen combinaties van stoffen in gewonde bestuurders (21,8% van totaal)
3	bloed	COC+ALC (>1,3 promille)
4	urine	COC+BZO+ALC (>1,3 promille)
20	bloed	COC+ALC (>1,3 promille)
21	urine	COC+BZO+ALC (>1,3 promille)
23	bloed	THC+XTC
26	urine	TCA+ALC (>1,3 promille)
31	urine	XTC+BZO
38	bloed	THC+MOR+MTD+ALC (0,8-1,3 promille)
47	urine	THC+COC+BZO
49	urine	COC+XTC
51	bloed	MOR+ALC (0,8-1,3 promille)
57	urine	THC+COC+ALC (>1,3 promille)
58	urine	THC+ALC (0,5-0,8 promille)
60	urine	THC+COC+XTC
62	bloed	THC+BAR
65	bloed	THC+XTC+BZO
74	urine	XTC+BZO
78	bloed	THC+ALC (0,2-0,5 promille)
83	bloed	THC+COC+MOR
86	urine	THC+MOR
88	bloed	XTC+ALC (0,8-1,3 promille)
107	urine	COC+BZO+ALC (0,2-0,5 promille)

Monster-nummer	Type monster	Aangetroffen combinaties van stoffen in niet-gewonde bestuurders (1,8% van totaal)
415	bloed	THC+OPI
538	bloed	OPI+BZO
550	bloed	THC+XTC
733	urine	THC+COC
917	urine	THC+(METH)AMF
1134	urine	THC+XTC+COC
1342	urine	HER+COC
1414	bloed	THC+COC+MOR+MTD
1425	urine	XTC+COC
1613	urine	HER+COC
1625	urine	THC+COC
1640	urine	XTC+COC
1644	urine	THC+ALC (0,8-1,3 promille)
1747	urine	THC+COC
1923	urine	COD+BZO
1938	bloed	THC+COC
2030	urine	THC+COC

